

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи

РЕДИНА ОЛЬГА ЕВГЕНЬЕВНА

**КОМПЛЕКСНОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НА МОДЕЛИ
СТРЕСС-ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ -
КРЫСАХ ЛИНИИ НИСАГ**

03.02.07 - генетика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Научный консультант:

д.б.н., профессор Маркель Аркадий Львович

Новосибирск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	9
Актуальность работы	9
Степень разработанности темы	11
Цели и задачи	13
Научная новизна работы	15
Теоретическая и практическая значимость работы	17
Методология и методы исследования	19
Положения, выносимые на защиту	21
Степень достоверности и апробация результатов	21
Публикации по теме диссертации	25
Вклад автора	25
Структура и объем работы	25
Научно-практическая ценность работы	25
Благодарности	27
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	30
1.1. Генетический контроль гипертонии	30
1.2. Роль симпатической нервной системы в развитии гипертонии	31
1.3. Регуляция активности симпатической нервной системы	33
1.3.1. Дыхательный центр ствола мозга	34
1.3.2. Вазомоторный (сосудодвигательный) центр продолговатого мозга	35
1.3.2.1. Барорецепторный и хеморецепторный рефлексы	35
1.4. Механизмы активации симпатической нервной системы, независимые от рефлекторной регуляции тонуса сердечно- сосудистой системы и уровня АД	38
1.5. Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в регуляции уровня АД	38
1.6. Надпочечник	45
1.7. Почки	47

1.8. Сердце	51
1.9. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии гипертонии	52
1.10. Роль стрессирующих воздействий при развитии гипертонии	57
1.11. Генетические модели артериальной гипертонии млекопитающих	59
1.11.1. Линия генетически гипертензивных крыс GH (genetically hypertensive)	61
1.11.2. Линия крыс SHR (spontaneously hypertensive rats) со спонтанно развивающейся гипертонией	61
1.11.3. Линия крыс SHRSP (stroke-prone spontaneously hypertensive rats) со спонтанной гипертонией и склонностью к инсульту	61
1.11.4. Линия Лионских гипертензивных крыс LH (Lyon hypertensive)	62
1.11.5. Линия крыс MHS (Milan hypertensive strain) Миланская гипертензивная линия	62
1.11.6. Линия крыс FHH (fawn-hooded hypertensive)	62
1.11.7. Линия крыс PHR (Prague hypertensive rat)	63
1.11.8. Крысы DS (Dahl salt-sensitive) с соль-чувствительной гипертонией	63
1.11.9. Линия крыс Sabra (Sabra hypertension prone rat strain or DOCA-salt sensitive hypertension)	64
1.11.10. Линия крыс НИСАГ с наследуемой индуцируемой стрессом артериальной гипертонией (ISIAH, inherited stress-induced arterial hypertension)	64
1.11.11. Мыши, моделирующие нейрогенную форму гипертонии (Schlager mice)	68
1.12. Крысы линии НИСАГ	69
1.12.1. Функциональные различия ГГНС, симпатoadреналовой, РААС и других гормональных систем у крыс НИСАГ и контрольных нормотензивных крыс	70

1.12.2. Функциональная реактивность ГГНС и симпатоадреналовой систем при стрессе	72
1.12.3. Морфологические и функциональные изменения в периферических органах-мишенях, связанные с развитием гипертензивного состояния крыс НИСАГ	74
1.12.3.1. Надпочечник	74
1.12.3.2. Сердце	75
1.12.3.3. Почки	76
1.13. QTL (Quantitative Trait Locus) анализ	78
1.13.1. Микросателлитные маркеры	78
1.13.2. Определение генетических локусов количественных признаков (QTLs)	79
1.13.3. Картирование полигенных признаков у крыс, моделирующих различные формы артериальной гипертонии	81
1.14. Анализ уровня транскрипционной активности генов	84
1.15. Секвенирование геномов модельных крыс для изучения молекулярно-генетических механизмов развития полигенных заболеваний	90
1.16. Интегративный геномно-транскриптомный подход для определения генов-кандидатов количественных признаков	91
1.17. Вспомогательный (intermediate) фенотип	97
1.18. Заключение	99
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	103
2.1. Животные	103
2.2. QTL анализ	103
2.2.1. Генотипирование	107
2.2.2. Анализ сцепления	110
2.3. Исследование функции коры надпочечников	113
2.4. Измерение концентрации белка sEH	113

2.5. Анализ транскриптомов (RNA-Seq) крыс НИСАГ и WAG	113
2.6. Определение дифференциально экспрессирующихся генов	114
2.7. Функциональная аннотация генов	115
2.8. PLS-DA (partial-least squares discriminant analysis)	115
2.9. Определение нуклеотидных замен (SNPs)	116
2.9.1. Сравнение SNPs линий НИСАГ и WAG с генотипами других 42-х линий и сублиний крыс	117
2.9.2. Классификация нуклеотидных вариантов	118
2.10. Полимеразная цепная реакция с детекцией в реальном времени	118
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	121
3.1. Результаты QTL анализа	121
3.1.1. Характеристика родительских групп крыс НИСАГ и WAG и самцов гибридов F_2 (НИСАГxWAG)	122
3.1.2. Определение генетических локусов (QTLs), ассоциированных с признаками, характеризующими межлинейные различия в группе самцов гибридов F_2 (НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев	123
3.1.3. Определение генетических локусов (QTLs), ассоциированных с признаками, характеризующими межлинейные различия в группе самцов гибридов F_2 (НИСАГxWAG) в возрасте 6-и месяцев	134
3.1.4. Обсуждение результатов QTL анализа	150
3.1.4.1. Обсуждение результатов поиска QTLs, ассоциированных с уровнем АД в покое и при стрессе в группе самцов- гибридов F_2 (НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев	151
3.1.4.2. Обсуждение результатов поиска QTLs, ассоциированных с уровнем АД в покое и при стрессе в группе самцов- гибридов F_2 (НИСАГxWAG) в возрасте 6-и месяцев	155
3.1.4.3. Обсуждение результатов поиска QTLs, ассоциированных с весом тела в двух возрастных группах самцов- гибридов F_2 (НИСАГxWAG)	159

3.1.4.4. Обсуждение роли возраста в генетическом контроле признаков, сопровождающих развитие гипертонии у крыс НИСАГ	161
3.1.5. Определение функциональных блоков генетических районов	163
3.1.5.1. Определение локусов, общих для двух и более признаков в группе самцов гибридов F_2 (НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев	164
3.1.5.1.1. Обсуждение результатов определения общих генетических локусов в группе крыс F_2 (НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев	166
3.1.5.2. Определение локусов, общих для двух и более признаков в группе самцов гибридов F_2 (НИСАГxWAG) в возрасте 6-и месяцев	169
3.1.5.2.1. Обсуждение результатов определения общих генетических локусов в группе крыс F_2 (НИСАГxWAG) в возрасте 6-и месяцев	174
3.1.6. Заключение к Главе 3.1.	177
3.2. Анализ транскриптомов	180
3.2.1. Сравнительный анализ транскриптомов ствола мозга крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев	181
3.2.1.1. Обсуждение результатов сравнительного анализа транскриптомов ствола мозга крыс НИСАГ и WAG	190
3.2.2. Сравнительный анализ транскриптомов гипоталамуса крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев	197
3.2.2.1. Обсуждение результатов сравнительного анализа транскриптомов гипоталамуса крыс НИСАГ и WAG	204
3.2.3. Сравнительный анализ транскриптомов надпочечников крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев	211
3.2.3.1. Обсуждение результатов сравнительного анализа транскриптомов надпочечников крыс НИСАГ и WAG	233

3.2.4. Сравнительный анализ транскриптомов коркового вещества почек крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев	237
3.2.4.1. Обсуждение результатов сравнительного анализа транскриптомов коркового вещества почек крыс НИСАГ и WAG	249
3.2.5. Сравнительный анализ транскриптомов мозгового вещества почек крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев	259
3.2.5.1. Обсуждение результатов сравнительного анализа транскриптомов мозгового вещества почек крыс НИСАГ и WAG	275
3.2.6. Заключение к Главе 3.2.	284
3.3. Определение генов-кандидатов	286
3.3.1. Определение генов-кандидатов на основании имеющихся в последовательности их мРНК нуклеотидных замен	288
3.3.1.1. Обсуждение результатов анализа SNPs	299
3.3.2. Определение генов-кандидатов на основании оценки их вклада в межлинейные различия	302
3.3.2.1. Обсуждение результатов определения генов-кандидатов на основании оценки их вклада в межлинейные различия	305
3.3.3. Определение генов-кандидатов, дифференциально экспрессирующихся у гипертензивных крыс НИСАГ по сравнению с контрольными крысами WAG во всех изученных органах-мишенях	315
3.3.3.1. Сравнительное измерение концентрации белка sEH в мозговом веществе почек крыс НИСАГ и WAG	319
3.3.3.2. Обсуждение результатов определения генов-кандидатов, дифференциально экспрессирующихся у гипертензивных крыс по сравнению с контрольными во всех изученных органах-мишенях	320
3.3.4. Определение позиционных генов-кандидатов	325

3.3.4.1. Определение позиционных генов-кандидатов в QTL, ассоциированном с АД в покое у крыс F ₂ (НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев	326
3.3.4.1.1. Обсуждение результатов определения позиционных генов-кандидатов в QTL, ассоциированном с уровнем АД в покое у крыс F ₂ (НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев	330
3.3.4.2. Определение позиционных генов-кандидатов в QTL, ассоциированном с увеличением уровня АД при стрессе у крыс F ₂ (НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев	334
3.3.4.2.1. Обсуждение результатов определения позиционных генов-кандидатов в QTL, ассоциированном с увеличением уровня АД при стрессе у крыс F ₂ (НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев	337
3.3.5. Заключение к Главе 3.3.	344
ВЫВОДЫ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ	346
Список публикаций по теме диссертации	349
Итоги выполненного исследования	363
Перспективы дальнейшей разработки темы	368
Список сокращений и условных обозначений	369
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	371
ПРИЛОЖЕНИЯ	454

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Артериальная гипертония (АГ) является одним из наиболее распространенных социально значимых заболеваний, причем с течением времени и с развитием цивилизации число заболевших людей постоянно увеличивается. Предполагается, что к 2025 году в мире число людей, страдающих от гипертонии, превысит полтора миллиарда человек (Kearney *et al.*, 2005). Для населения России АГ является основным фактором риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (Жуковский *и др.*, 1997; Чазова *и др.*, 2015). Проведение обследования в 2012–2013 гг. представительной выборки населения (более 15 тысяч человек) из 9 регионов России показало, что распространенность АГ в нашей стране составляет 44% (Бойцов *и др.*, 2014). Известно много факторов, способствующих развитию гипертонии, к числу которых относятся малоподвижный образ жизни, ожирение, курение, психоэмоциональное напряжение и некоторые другие. АГ может сопровождаться многими патологиями, среди которых наиболее часто встречаются сердечно-сосудистые патологии, хронические заболевания почек, сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания.

Известно, что регуляция уровня артериального давления (АД) является сложным механизмом, в который вовлечены структуры мозга и периферические органы. На значения уровня АД могут влиять как средовые факторы, так и генотип человека. В некоторых случаях развитие гипертонии является результатом моногенных нарушений (Simonetti *et al.*, 2012), однако, в подавляющем большинстве случаев на развитие гипертонии и сопутствующих ей патологий оказывают влияние как средовые, так и многочисленные генетически наследуемые факторы.

Риски для здоровья, связанные с повышением АД, могут быть значительно уменьшены с помощью антигипертензивных препаратов, которые снижают уровень АД и могут уменьшать связанные с повышенным уровнем АД повреждения органов-мишеней, т.е. органов, которые при развитии АГ страдают в первую очередь. К ним относят головной мозг, почки, сердце, сосуды. Для лечения гипертонии одобрены несколько десятков лекарств, оказывающих действие на разные физиологические процессы. Несмотря на то, что терапия часто помогает эффективно снижать уровень АД и смягчать течение болезни, используемые препараты оказывают только временный эффект и не всегда способны защитить от развития морфофункциональных изменений в органах-мишенях (мозге, почках, сердечно-сосудистой системе). Кроме того, многим пациентам на основе имеющихся препаратов не всегда удается подобрать схему, позволяющую нормализовать и постоянно поддерживать желаемый уровень АД (Horowitz, 1999). Несмотря на имеющееся множество вариантов лечения, значительное число пациентов имеют устойчивую гипертонию и неконтролируемое АД при использовании схем из 3-х и более антигипертензивных препаратов разных классов (Opamil & Schmieder, 2015). Согласно оценке, полученной мета-анализом, распространенность резистентной к лечению гипертонии составляет 13,7% (Benjamin *et al.*, 2017). Потребность в контроле АД у этих пациентов может быть удовлетворена путем разработки новых лекарств, которые предназначены для лечения гипертонии и сопутствующих заболеваний, основными из которых являются сердечная недостаточность, хронические заболевания почек, сахарный диабет (Opamil & Schmieder, 2015).

Для разработки способов эффективного лечения гипертонической болезни необходимо иметь точное представление о ее происхождении и механизмах развития, которые у пациентов могут быть различными. Основы генетической предрасположенности к развитию гипертонии в настоящее время активно изучаются. Уже известно более 700 генов, ассоциированных с развитием гипертонии, и их число постоянно увеличивается. В связи с этим,

существует понимание необходимости подробного изучения всех возможных молекулярно-генетических механизмов регуляции уровня АД и развития персонализированного подхода к решению проблемы эффективного лечения гипертонической болезни (Mann, 2003). Понимание генетической предрасположенности человека к развитию гипертонии, а также к развитию того или иного сопутствующего патологического состояния позволит эффективно проводить как профилактические мероприятия, так и терапевтические назначения. Использование молекулярно-генетических методов для решения проблем, связанных с патофизиологией, позволяет выявить специфичность каждого из процессов и предложить подходы к созданию новых лекарственных препаратов (Kehne, 2007). В связи с этим, изучение генетической основы развития гипертонии рассматривается как одна из приоритетных задач медицинской генетики.

Степень разработанности темы

АГ характеризуется стойким повышением систолического (более 140 мм.рт.ст.) и диастолического (более 90 мм.рт.ст.) АД (Galzerano *et al.*, 2010). Основные физиологические механизмы регуляции уровня АД у человека и млекопитающих известны (Cowley, 1992; Guyton, 1990a; Lifton *et al.*, 2001), однако, молекулярно-генетические механизмы развития АГ остаются недостаточно изученными. Гипертоническая болезнь характеризуется наличием выраженной генетической компоненты (до 50% изменчивости) (Navlik *et al.*, 1979; Levy *et al.*, 2000). Анализ генов-кандидатов, также как и полногеномные исследования на больших популяциях людей, показали наличие сложной полигенной детерминации заболевания (Hirschhorn, 2005; Levy *et al.*, 2009; Newton-Cheh *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2009a). Эти исследования указывают на то, что развитие гипертонии обусловлено действием большого числа генов, каждый из которых, по-видимому, делает лишь небольшой вклад в патогенез заболевания. При этом картина осложняется межгенными взаимодействиями и влиянием средовых факторов.

Для изучения полигенной природы гипертонической болезни в мире созданы и активно используются несколько линий животных (крыс и мышей), моделирующих различные формы гипертонии. Некоторые линии моделируют спонтанно возникающую форму гипертонии, а некоторые - развитие гипертонии, индуцированной различными факторами, такими как высокая концентрация соли в диете, эмоциональный стресс, гормональные воздействия.

Большинство работ по изучению физиологических и молекулярно-генетических механизмов развития АГ проводятся на линиях крыс со спонтанной гипертонией (SHR, spontaneously hypertensive rats) и с соль-чувствительной гипертонией (SS, salt-sensitive hypertension). На основании результатов исследования молекулярно-генетических механизмов развития АГ у этих и других гипертонивных линий, формируется понимание, что генетический контроль развития различных форм заболевания имеет как общие черты, так и специфические для каждой модели животных. Однако, информация, формирующая такое понимание, является фрагментарной и базируется на изучении экспрессии только некоторых генов и метаболических путей. Таким образом, несмотря на прогресс в области изучения молекулярно-генетических механизмов развития АГ, существует недостаток информации о роли полиморфизмов и особенностях функционирования генов при различных сценариях развития патологии.

В человеческой популяции частой причиной развития АГ является эмоциональный стресс. Среди всех существующих моделей животных, моделирующих наследуемые формы гипертонии, наиболее адекватной моделью для изучения генетической предрасположенности организма к развитию гипертонической болезни при воздействии эмоционального стресса являются крысы линии НИСАГ, моделирующие развитие наследуемой индуцируемой стрессом АГ. Линия крыс НИСАГ была создана в 1985 году в России, в Новосибирском Академгородке в Институте цитологии и генетики СО РАН профессором А.Л. Маркелем (Маркель, 1985). С тех пор эта линия

крыс активно изучалась и была охарактеризована по многим физиологическим и биохимическим параметрам. Были изучены и особенности экспрессии ряда генов, роль которых в развитии гипертонической болезни хорошо известна, однако систематическое полногеномное изучение особенностей генетического контроля уровня АД у крыс НИСАГ стало доступно только в последние два десятилетия, что связано с развитием технологии генетического картирования полигенных признаков (QTL, Quantitative Trait Locus анализ) и быстрым развитием и доступностью методов секвенирования последовательностей транскриптомов и полных геномов млекопитающих. Результаты, полученные с использованием этих технологий, и легли в основу написания данной диссертационной работы, выполнение которой было начато в 1999 году.

Цели и задачи

Цель работы заключалась в выявлении молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе развития стресс-чувствительной формы артериальной гипертонии у крыс линии НИСАГ.

При постановке задач для достижения выбранной цели учитывали опыт работ зарубежных коллег по изучению молекулярно-генетических механизмов развития гипертонии у других гипертензивных линий крыс. Были выбраны методические подходы, позволяющие провести полногеномные исследования:

- а) картирование полигенных признаков с помощью QTL (Quantitative Trait Locus) анализа, который позволяет определять генетические локусы, ассоциированные с фенотипическим проявлением изучаемых признаков.
- б) сравнительное полногеномное профилирование уровня транскрипции генов с помощью секвенирования транскриптомов (RNA-Seq), что позволяет выявлять дифференциально экспрессирующиеся гены в экспериментальных и контрольных образцах тканей и находить специфические для изучаемых линий нуклеотидные замены (SNPs);

в) Для определения генов-кандидатов, вовлеченных в проявление полигенных признаков были выбраны математико-статистические методы и интегративный геномно-транскриптомный подход. Суть этого подхода состоит в объединении результатов картирования локусов количественных признаков и RNA-Seq анализа, что позволяет выявить дифференциально экспрессирующиеся гены в QTL, которые рассматриваются как позиционные гены-кандидаты (Yagil *et al.*, 2005). Такой подход позволяет определять новые гены-кандидаты, вовлеченные в проявление полигенного признака.

При определении позиционных генов-кандидатов в QTL важно понимать, что генетический локус (QTL) может быть общим для двух и более признаков, и в нем могут находиться как гены с плейотропным действием на эти признаки, так и тесно сцепленные гены, влияющие на каждый из признаков, кроме того, некоторые из дифференциально экспрессирующихся генов в найденном QTL могут находиться там случайно. В таких случаях выбор генов-кандидатов среди дифференциально экспрессирующихся генов в QTL должен основываться на информации, доступной в научной литературе и базах данных об известных функциях найденных генов.

В работах зарубежных коллег было показано, что генетический контроль одного и того же полигенного признака может варьировать у разных линий крыс, а также зависит от пола и возраста животных. Соответственно, учитывая все вышесказанное, для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- 1) С использованием QTL анализа провести генетическое картирование фенотипических признаков, имеющих отношение к проявлению гипертензивного состояния крыс НИСАГ, учитывая возрастные изменения в процессе развития патологии;
- 2) У крыс НИСАГ и контрольных нормотензивных крыс линии Wistar Albino Glaxo (WAG) провести сравнительный анализ транскриптомов

методом RNA-Seq в структурах мозга, в которых локализованы центры регуляции АД (ствол мозга и гипоталамус), и в периферических органах/тканях (надпочечники и почки), которые являются патогенетическими звеньями и мишенями при развитии АГ.

3) В проанализированных органах/тканях гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс WAG выявить дифференциально экспрессирующиеся гены (ДЭГ).

4) Провести функциональную аннотацию ДЭГ в проанализированных органах/тканях и описать основные биологические процессы и метаболические пути, которые могут оказывать влияние на формирование стресс-чувствительной АГ у крыс НИСАГ.

5) Сравнить полученные данные секвенирования транскриптомов крыс НИСАГ и WAG с имеющимися в международных базах данных последовательностями геномов линий крыс, моделирующих другие формы АГ, а также линий крыс, являющихся генетическими моделями других патологий. Выявить однонуклеотидные замены (SNPs), встречающиеся только у гипертензивных линий крыс, а также SNPs, специфические для стресс-чувствительной формы АГ, которую моделируют крысы линии НИСАГ.

6) Использовать результаты генетического картирования, функционального анализа ДЭГ и современные математико-статистические методы для определения генов-кандидатов, которые могут быть предложены в качестве потенциальных мишеней для профилактических мероприятий и терапевтического воздействия при лечении АГ.

Научная новизна работы

Работа проведена с использованием крыс линии НИСАГ, которая является уникальной экспериментальной моделью стресс-чувствительной формы АГ, что обеспечивает оригинальность всех полученных результатов.

В настоящей работе

1) впервые были получены результаты генетического картирования (QTL анализ) нескольких полигенных признаков, имеющих отношение к развитию гипертензивного статуса крыс НИСАГ. Анализ был выполнен в двух группах самцов гибридов F_2 (НИСАГ \times WAG) разного возраста (3-4-х мес. и 6-и мес.), что продемонстрировало различия генетического контроля стресс-чувствительной формы гипертензии на начальных и более продвинутых этапах развития заболевания. При анализе обеих возрастных групп были найдены QTLs, ассоциированные с признаками: уровень АД в покое и при воздействии эмоционального стресса, прирост АД при стрессе, вес тела, абсолютные и относительные веса органов-мишеней (надпочечник, почки, сердце), концентрация кортикостерона в плазме крови в покое и при стрессе, прирост концентрации кортикостерона в плазме крови в покое и при стрессе. У животных в возрасте 6-и месяцев были также проанализированы признаки абсолютный и относительный вес селезенки. Многие из найденных локусов были описаны впервые.

2) Анализ транскриптомов в структурах мозга, в которых локализованы центры регуляции АД (ствол мозга и гипоталамус), и в периферических органах/тканях, которые включены в патогенез гипертензивной болезни (почки и надпочечники), позволил впервые получить полные списки генов, дифференциально экспрессирующихся в пяти органах/тканях (ствол мозга, гипоталамус, надпочечник, корковое и мозговое вещество почек) гипертензивных крыс НИСАГ и контрольных нормотензивных крыс WAG.

3) Впервые на основании результатов анализа транскриптомов в пяти органах/тканях гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс WAG были выявлены многочисленные ДЭГ, ассоциированные с гипертензивным статусом крыс НИСАГ, а также сделано подробное описание основных биологических процессов и метаболических путей, которые могут быть вовлечены в процесс развития стресс-чувствительной АГ у крыс НИСАГ. С помощью методов многомерной статистики (PLS-DA, partial-least squares discriminant analysis) в каждой ткани были определены ДЭГ,

ассоциированные с гипертонией и делающие максимальный вклад в межлинейные различия.

4) Впервые проведено сравнение данных секвенирования транскриптомов крыс НИСАГ и WAG с имеющимися в международных базах данных последовательностями геномов линий крыс, моделирующих другие формы АГ, а также линий крыс, являющихся генетическими моделями других патологий, и выявлены SNPs, встречающиеся только у гипертензивных линий крыс, а также SNPs, специфические для стресс-чувствительной формы АГ, которую моделируют крысы линии НИСАГ.

5) Сравнение генотипов 12 гипертензивных линий/сублиний крыс позволило сделать вывод о наличии высокой специфичности молекулярно-генетических механизмов развития разных форм АГ и о том, что артериальная гипертония является полиморфным заболеванием, не имеющим единой этиологии.

б) На основании результатов QTL анализа и анализа транскриптомов были выявлены новые позиционные гены-кандидаты для признаков АД в покое и прирост уровня АД при стрессе у крыс НИСАГ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая ценность выполненной работы состоит в том, что результаты, полученные при проведении генетического картирования и анализа транскриптомов, позволили:

а) выявить генетические локусы, ассоциированные с уровнем АД в покое и при стрессе, а также с признаками, сопровождающими развитие гипертензивного статуса крыс НИСАГ: вес тела, абсолютные и относительные веса органов-мишеней (надпочечники, почки, сердце, селезенка), концентрация кортикостерона в плазме крови в покое и при стрессе;

б) описать изменения генетического контроля анализируемых признаков в процессе взросления животных;

- в) выявить гены, дифференциально экспрессирующиеся у гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс WAG в двух структурах мозга (ствол мозга и гипоталамус), в которых находятся центры регуляции уровня АД, а также в периферических органах (надпочечник, почки), связанных с патогенезом артериальной гипертонии;
- г) выявить ДЭГ, ассоциированные с гипертензивным статусом крыс НИСАГ;
- д) описать биологические процессы и метаболические пути, которые могут вносить вклад в развитие стресс-чувствительной формы АГ, моделируемой линией крыс НИСАГ;
- е) выявить SNPs, специфические для гипертензивных крыс линии НИСАГ, по сравнению с линиями крыс, моделирующими другие формы гипертонии.

Практическая значимость работы выполненной работы состоит в следующем:

1. Картирование признаков, характеризующих гипертензивный фенотип крыс НИСАГ, показало, в каких локусах присутствие аллелей крыс НИСАГ может увеличивать значение признака, а в каких локусах, наоборот, уменьшать значение признака. Эти данные полезны для выявления генов-кандидатов, ассоциированных с развитием патологии, либо с адаптивным ответом, направленным на восстановление гомеостаза.
2. Для ряда признаков, для которых невозможно напрямую оценить уровень экспрессии генов (например, АД в покое и АД при стрессе), удалось определить вспомогательные фенотипы, что в настоящей работе позволило выявить новые гены-кандидаты, участвующие в контроле фенотипического проявления этих признаков.
3. В результате выполненной работы собраны данные, позволяющие эффективно выявлять гены-кандидаты в локусах, ассоциированных с уровнем АД в покое и при стрессе, а также с признаками, сопровождающими развитие гипертензивного статуса крыс НИСАГ, таких как гипертрофия органов-мишеней (надпочечники, почки, сердце), увеличение концентрации кортикостерона в плазме крови в покое и при стрессе.

4. Полученные данные являются полезным дополнением к результатам аналогичных работ, выполняемых в зарубежных лабораториях на линиях крыс и мышей, моделирующих другие формы АГ, и могут быть использованы для определения как общих, так и специфических молекулярных детерминант при изучении разных моделей АГ с целью определения потенциальных мишеней для терапии или профилактики гипертонической болезни, а также сопутствующих патологий.

Методология и методы исследования

Данная работа была запланирована и выполнена с целью получения новых знаний о молекулярно-генетических механизмах, вовлеченных в процесс развития стресс-чувствительной формы АГ у моделирующих ее крыс линии НИСАГ. АГ и коморбидные состояния (сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания, хронические заболевания почек, сердечно-сосудистые патологии) контролируются как средовыми, так и многочисленными генетическими факторами. Поэтому, исследования, направленные на поиск генетических факторов, дающих вклад в фенотипическое проявление полигенных признаков, проводят на модельных линиях инбредных животных, находящихся в одинаковых условиях содержания, а для получения наиболее цельной картины генетического контроля полигенных признаков, используют методы полногеномного анализа.

Выполнение работы проводилось с помощью QTL анализа, который позволил провести полногеномное картирование генетических локусов нескольких основных признаков, связанных с генетическим контролем уровня АД, а также ряда признаков, сопровождающих развитие гипертонии. Чтобы получить представление о динамике развития гипертензивного статуса крыс НИСАГ, эта работа была проведена с использованием двух групп самцов гибридов F_2 (НИСАГ \times WAG) разного возраста (3-4-х месяцев и 6-и месяцев), полученных в результате скрещивания гипертензивных крыс линии НИСАГ и нормотензивных контрольных крыс линии WAG.

Анализ транскриптомов (метод RNA-Seq) был использован для выявления дифференциально экспрессирующихся генов в нескольких органах/тканях гипертензивных крыс линии НИСАГ и нормотензивных контрольных крыс линии WAG в возрасте 3-х месяцев. Сравнение транскриптомов крыс НИСАГ и WAG было проведено в двух структурах мозга, имеющих центры регуляции АД (ствол мозга и гипоталамус), и в периферических органах/тканях, которые являются эффекторными звеньями (надпочечники) и мишенями (почки) при развитии АГ.

Для выявления ключевых генов, вовлеченных в развитие гипертензивного статуса крыс НИСАГ, использовали несколько разных подходов:

- 1) определение генов-кандидатов на основании имеющихся в последовательности их мРНК нуклеотидных замен (SNPs);
- 2) с использованием полученных нами данных об уровне экспрессии генов у гипертензивных крыс НИСАГ и контрольных крыс WAG было проведено определение генов-кандидатов, на основании оценки их вклада в межлинейные различия. Анализ был выполнен с помощью методов многомерной статистики (PLS-DA - partial least squares discriminant analysis) отдельно для каждого из пяти проанализированных методом RNA-Seq органов/тканей крыс НИСАГ и WAG (ствол мозга, гипоталамус, надпочечник, корковое и мозговое вещество почек);
- 3) определение генов-кандидатов, дифференциально экспрессирующихся у гипертензивных крыс по сравнению с контрольными во всех изученных органах-мишенях (ствол мозга, гипоталамус, надпочечник, корковое и мозговое вещество почек);
- 4) определение позиционных генов-кандидатов, т.е. дифференциально экспрессирующихся генов в генетических локусах, ассоциированных с фенотипическим проявлением изучаемых признаков, полученных нами при проведении генетического картирования этих признаков (т.е. гены-кандидаты в QTLs).

Положения, выносимые на защиту

- 1) Фенотипические признаки, характеризующие гипертензивный статус крыс НИСАГ – (артериальное давление в покое и при стрессе), а также признаки, сопровождающие развитие их гипертензивного статуса - вес тела, абсолютный и относительный вес органов-мишеней (надпочечники, почки, сердце), концентрация кортикостерона в плазме крови в покое и при стрессе, имеют сложную архитектуру генетического контроля.
- 2) Генетический контроль артериального давления и связанных с ним признаков изменяется в процессе взросления и формирования гипертензивного статуса крыс НИСАГ.
- 3) Во всех пяти проанализированных органах/тканях - в структурах мозга (стволе мозга и гипоталамусе), имеющих центры регуляции артериального давления, а также в периферических органах/тканях (надпочечнике, корковом и мозговом веществе почек), которые являются основными звеньями патогенеза артериальной гипертензии, имеются многочисленные дифференциально экспрессирующиеся гены, ассоциированные с развитием гипертензии, а также дифференциально экспрессирующиеся гены, ассоциированные с ответом на различные стимулы и стресс и оказывающие компенсаторное действие, направленное на поддержание гомеостаза.
- 4) В генотипе крыс НИСАГ имеются многочисленные специфические для данной линии крыс нуклеотидные замены, что обеспечивает значительные отличия генотипа крыс НИСАГ от генотипов крыс других гипертензивных линий.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты работы опубликованы в 29 статьях в международных и отечественных журналах, индексируемых в базах данных «Сеть науки» (Web of Science Core Collection) или «Скопус» (SCOPUS). Две публикации - в сборниках статей и 53 публикации тезисов в материалах 35 Российских и международных конференций, в том числе, четырех зарубежных специализированных конференций (в списке конференций, приведенном

ниже, отмечены полужирным шрифтом), работа которых была полностью посвящена проблемам, связанным с гипертонией:

1. Восьмая всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов», Новосибирск, 16-18 октября 2018 г.
2. The 11th international conference on bioinformatics of genome regulation and structure/systems biology. BGRS/SB-2018 Novosibirsk, Russia 20-26 August, 2018.
3. Международной конференции «Беляевские чтения», посвященной 100-летию со дня рождения академика АН СССР Д.К. Беляева, Новосибирск, 7-10 августа 2017 г.
4. The 10th international conference on bioinformatics of genome regulation and structure/systems biology. BGRS/SB-2016 Novosibirsk, Russia 29 August – 2 September, 2016.
5. Форум «Биомедицина - 2016»: Перспективы развития медицинской науки в период нового синтеза знаний. 26 июня - 1 июля, 2016. Новосибирск, Академгородок.
- 6. The 26th Scientific Meeting of the international Society of Hypertension. Seoul, September 24-29, 2016.**
7. Седьмая всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов», г. Новосибирск, 21-22 апреля 2015 г.
8. VI Всероссийский с международным участием Конгресс молодых ученых - биологов «Симбиоз - Россия 2013», 19-23 августа 2013, Иркутск.
9. 1st International Conference: Genomics Research Asia. Daejeon, South Korea, 13-14 November 2012.
10. I-ая Международная Интернет-Конференция "Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы", Казань, 12-15 марта 2012 г.

11. II международная научно-практическая конференция «Постгеномные методы анализа в биологии, лабораторной и клинической медицине: геномика, протеомика, биоинформатика», Новосибирск, 14-17 ноября, 2011 г.
12. International Internet Conference Fundamental Medicine: From Scalpel Toward Genome, Proteome and Lipidome. Proceedings of First International Conference. Kazan, 25-28 April 2011.- Kazan (Volga region) Federal University.
13. 2-я Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии", г. Курск, 17-19 мая, 2011 г.
14. 5-я всероссийская научно-практическая конференция «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов». г. Новосибирск, 12 –14 апреля, 2011 г.
15. XXI Съезда Физиологического общества им. И.П.Павлова, Калуга, 19 - 25 сентября 2010 г.
16. The Seventh International Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure (BGRS 2010), Novosibirsk, Russia June 20-27, 2010.
17. Съезд генетиков и селекционеров, посвященный 200-летию со дня рождения Ч. Дарвина и Пятый съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, Москва, 21 - 27 июня 2009 г.
18. Научная конференция «Медицинская геномика и протеомика», Новосибирск, 9-13 сентября, 2009 г.
19. The Sixth International Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure (BGRS 2008) Novosibirsk, Russia June 22-28, 2008.
20. VI Сибирский физиологический съезд. Барнаул, 27-29 июня, 2008 г.
- 21. 13th International SHR Symposium, Czech Republic, Prague, June 20-22, 2008.**
22. Третья всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов», Россия, Новосибирск, 7 – 9 ноября 2007 г.

23. Международная научная конференция Current Evolutionary Thinking in Biology, Medicine and Sociology, посвященная 90-летию со дня рождения акад. Д.К. Беляева. Россия, Новосибирск, 7-9 августа 2007 г.
24. 2nd International Congress on Stress research. Hungary, Budapest, August 23-26, 2007.
25. XX-ый Съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова. Москва, 4-8 июня 2007.
- 26. 12th International Symposium on SHR. Genetics of Experimental and Human Hypertension in Relation with Environmental Factors, Japan, Kyoto, Oct. 20-21, 2006.**
27. Конференция «Фундаментальные науки – медицине». Москва, 27-29 ноября 2006 г.
28. Конференция «Артериальная гипертония: органные поражения и сопутствующая патология. Современное состояние проблемы», Томск, 19-20 апреля 2006 г.
29. Всероссийская конференция «Фундаментальные науки – медицине», Новосибирск, 4-8 сентября, 2005.
30. 2-я Международная конференция «Молекулярная медицина и биобезопасность», Москва, 20-21 октября 2005 г.
31. Третий съезд ВОГИС «Генетика в XXI веке: современное состояние и перспективы развития», Россия, Москва, 6 – 12 июня 2004 г.
32. Всероссийская научно-практическая конференция «Современные достижения клинической генетики», Россия, Москва, 25-27 ноября 2003 г.
33. Всероссийский конгресс «Нефрология и диализ сегодня», Россия, Новосибирск, 15-17 сентября 2003 г.
34. Вторая научная конференция с международным участием "Эндокринная регуляция физиологических функций в норме и патологии", посвященная 80-летию со дня рождения профессора Михаила Григорьевича Колпакова. Россия, Новосибирск, Академгородок, 15 - 17 октября 2002 г.

35. 10-th International Symposium on SHR and molecular medicine. “Rat Genetics, Genomics and Model Systems for Human Diseases”, Germany, Berlin-Buch, May 2 - 4, 2001.

Публикации по теме диссертации

Всего по теме диссертации имеется 84 публикаций: 29 статей в международных и отечественных журналах, которые рекомендованы Перечнем ВАК РФ (из них 23 статьи - в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science Core Collection и/или Scopus), 2 публикации в сборниках статей и 53 публикации тезисов в материалах конференций. Полный список публикаций приведен в конце диссертационной работы.

Вклад автора

Все представленные в диссертационной работе экспериментальные результаты генетических исследований получены лично автором, либо при его непосредственном участии в планировании и проведении экспериментов, в обработке данных, а также интерпретации, оформлении и публикации результатов. В большинстве публикаций фамилия автора диссертации стоит на первом или последнем месте, что отражает ведущую роль автора в выполнении представленных в диссертации работ.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 485 страницах машинописного текста и содержит 46 таблиц и 55 рисунков. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав, в каждой из которых представлены результаты и их обсуждение, выводов и списка цитируемой литературы, в который входит 725 ссылок, включая 50 ссылок на отечественные работы, а также приложение, состоящее из 6 таблиц.

Научно-практическая ценность работы

1. Результаты проведенной работы позволили определить в геноме крыс НИСАГ специфические генетические локусы, специфически экспрессирующиеся гены, специфические SNPs, и получить новые знания об особенностях генетического контроля ряда фенотипических признаков,

характеризующих уровень АД в покое и при воздействии эмоционального стресса, а также нескольких признаков, которые сопровождают развитие стресс-чувствительной формы гипертонии, моделируемой линией крыс НИСАГ: вес тела, абсолютные и относительные веса органов-мишеней (надпочечники, почки, сердце, селезенка), концентрация кортикостерона в плазме крови в покое и при стрессе.

2. При картировании признаков, характеризующих гипертензивный фенотип крыс НИСАГ, было показано, что в одних локусах присутствие аллелей крыс НИСАГ может увеличивать значение признака, а в других локусах, наоборот, уменьшать значение признака. Эти данные полезны для выявления генов-кандидатов, ассоциированных с развитием патологии, либо с адаптивным ответом, направленным на восстановление гомеостаза.

3. Картирование показало, что в фенотипическое проявление многих признаков могут вносить вклад локусы, в которых изменение значения признака связано с гетерозиготным генотипом крыс гибридов F_2 (НИСАГ \times WAG). Соответственно, полученные нами результаты могут быть полезны для определения сочетания гаплотипов, приводящих к гетерозисным эффектам в проявлении изучаемых фенотипических признаков, характеризующих стресс-чувствительную форму гипертонии.

4. Для ряда признаков, для которых невозможно напрямую оценить уровень экспрессии генов (например, уровень АД в покое и уровень АД при стрессе), удалось определить вспомогательные фенотипы, которые могут быть использованы для выявления генов-кандидатов, участвующих в контроле фенотипического проявления этих признаков.

5. QTL анализ был проведен в двух возрастных группах самцов гибридов F_2 (НИСАГ \times WAG), что позволило увидеть динамику изменения генетического контроля анализируемых признаков в процессе взросления животных.

6. Были выявлены локусы, в которых могут находиться гены, оказывающие влияние на фенотипическое проявление разных признаков у крыс разного

возраста. Эти данные могут быть полезны для определения прогностических маркеров.

7. В пяти проанализированных органах/тканях - в двух структурах мозга (стволе мозга и гипоталамусе), имеющих центры регуляции уровня АД, а также в периферических органах/тканях (надпочечнике, корковом и мозговом веществе почек), которые являются эффекторными звеньями и мишенями при развитии гипертонии, сравнительный анализ транскриптомов у гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс WAG выявил многочисленные гены, которые могут участвовать в модулировании различных биологических процессов, приводя к множественным отклонениям функционирования этих органов/тканей. Полученные данные полезны для понимания, какие из ДЭГ могут быть ответственными за развитие патологических процессов, а какие могут оказывать компенсаторное действие и быть направлены на восстановление гомеостаза.

Результаты проведенной работы могут быть полезны для определения как общих, так и специфических молекулярных детерминант при изучении разных моделей АГ с целью определения потенциальных мишеней для терапии или профилактики гипертонической болезни, а также сопутствующих патологий.

Благодарности

Диссертационная работа является результатом исследований, проведенных в ИЦиГ СО РАН в период с 1999 по 2017 гг. Исследования, проведенные в данной работе, были поддержаны грантами РФФИ 01-04-49695-а, РФФИ 05-04-48567-а, РФФИ 08-04-01048-а, РНФ 14-15-00118, которыми руководил автор диссертационной работы, а также бюджетными проектами 0324-2015-0004 и 0324-2016-0002.

В работе использовалось оборудование Центров Коллективного пользования: «Центр генетических ресурсов лабораторных животных» ИЦиГ СО РАН, «ЦКП по синтезу олигонуклеотидов и их аналогов» ИЦиГ СО РАН,

"Центр геномных исследований" ИЦиГ СО РАН, "Сибирский суперкомпьютерный центр" СО РАН.

Автор выражает искреннюю благодарность коллегам, принимавшим участие в выполнении работ, представленных в диссертации, и являющихся соавторами полученных результатов и опубликованных статей:

Маркелю Аркадию Львовичу – руководителю лаборатории эволюционной генетики, в которой выполнялась работа, и научному консультанту данной работы. Группой Аркадия Львовича были получены и охарактеризованы фенотипически самцы гибриды F_2 (НИСАГхWAG), что создало основу для проведения генетического картирования фенотипических признаков с помощью QTL анализа.

Махановой Наталье Анатольевне – за проведение огромной работы по характеристике фенотипических признаков самцов гибридов F_2 (НИСАГхWAG).

Дымщицу Григорию Моисеевичу и молодым сотрудникам его лаборатории – за помощь на начальных этапах работы и за участие в сборе образцов печени для выделения ДНК для проведения QTL анализа.

Масловой Ларисе Николаевне - за проведение работ по измерению концентрации кортикостерона в плазме крови крыс НИСАГ и WAG, а также у самцов гибридов F_2 (НИСАГхWAG).

Смоленской Светлане Эдуардовне – за сотрудничество при выполнении работы по генотипированию самцов гибридов F_2 (НИСАГхWAG), а также за критическое обсуждение получаемых результатов в процессе подготовки публикаций к печати.

Ершову Никите Игоревичу – за биоинформатическое сопровождение проекта по анализу транскриптомов крыс НИСАГ и WAG.

Мазуру Александру Михайловичу – сотруднику ЗАО Геноаналитика (Москва, РФ) за помощь в проведении технической части эксперимента по анализу транскриптомов органов/тканей крыс НИСАГ и WAG.

Ефимову Вадиму Михайловичу – за помощь в использовании методов многомерной статистики.

Сотрудникам лаборатории эволюционной генетики Абрамовой Татьяне Олеговне, Федосеевой Ларисе Абрамовне, Рязановой Марине Анатольевне, Климову Леониду Олеговичу за участие в выполнении экспериментального подтверждения уровня дифференциальной транскрипции генов методом ПЦР с детекцией в реальном времени.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Генетический контроль гипертонии

АГ является одной из самых распространенных патологий человека. Изучение причин развития гипертонии до настоящего времени остается актуальной задачей, несмотря на то, что основные физиологические механизмы регуляции уровня АД у человека и млекопитающих известны (Cowley, 1992; Guyton, 1990a; Lifton *et al.*, 2001).

Описано несколько моногенных форм гипертонии. Одна из них, описанная как синдром Лиддла, является результатом мутации в гене, кодирующем амилоридчувствительный натриевый канал почек, что приводит к хроническому увеличению реабсорбции ионов натрия, выведению калия, снижению активности ренина и альдостерона в плазме крови (псевдоальдостеронизм). Развитие другого синдрома (синдром Гордона) связывают с задержкой ионов хлора. При его развитии наблюдается гиперкалиемия, снижение уровня ренина и альдостерона в плазме крови (псевдогипоальдостеронизм II типа). Третий механизм связан с недостатком ферментов, которые регулируют синтез и инактивацию стероидных гормонов надпочечником (синдром кажущегося избытка минералокортикоидов). Еще один механизм связан с чрезмерным синтезом альдостерона, что приводит к развитию гипертонии на фоне сниженной секреции ренина (исправляемый глюкокортикоидами альдостеронизм). Эти моногенные формы гипертонии легко выявляются с помощью измерения уровня гормонов, сопровождаемого генетическим тестированием (Simonetti *et al.*, 2012).

Однако в большинстве случаев гипертония является многофакторным заболеванием, при этом в изменчивость значительный вклад вносит не только

генетическая, но и средовая компонента (около 50%) (Havlik *et al.*, 1979; Levy *et al.*, 2000). Полигенная природа заболевания показана во многих работах, проведенных как при анализе конкретных генов-кандидатов, так и в полногеномных исследованиях, выполненных на больших выборках людей (Hirschhorn, 2005; Levy *et al.*, 2009; Newton-Cheh *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2009a). Сложность изучения молекулярно-генетических механизмов развития гипертонии состоит в том, что вовлеченность в процесс большого числа генов сопровождается малым вкладом каждого из них в проявление фенотипа, кроме того предполагается наличие межгенных взаимодействий.

1.2. Роль симпатической нервной системы в развитии гипертонии

В процессе развития представлений о генезе гипертонической болезни исследователи старались определить наиболее значимые факторы, которые могут дать толчок к развитию гипертонической болезни. Постепенно сложилось представление о том, что в развитие заболевания вовлечены различные системы организма. Многие исследователи связывают развитие АГ в первую очередь с нарушениями функций почек, которые выполняют лидирующую роль в долгосрочном контроле (long term control) уровня АД. Считается, что гипертония может возникать в результате нарушения в почках водно-электролитного баланса (Guyton, 1990b; Hall, 2003; Mullins *et al.*, 2006). Важная роль при развитии заболевания отводится и механизмам, связанным с повышением периферического сосудистого сопротивления, возникающего в результате изменения сократительной функции гладкой мускулатуры сосудов (Guyton, 1990b). Кроме того, развитие представлений о генезе гипертонической болезни привело к пониманию важной роли нервно-психических факторов, на что указывал в своих работах выдающийся советский терапевт Ланг Г.Ф., являющийся автором учения о гипертонической болезни (Ланг, 1950), которое в дальнейшем было развито его учеником Мясниковым А.Л. (Мясников, 1960). Они считали, что основным этиологическим фактором гипертонической болезни является психоэмоциональное перенапряжение, влекущее за собой развитие

нарушений сферы высшей нервной деятельности и подкорковой регуляции сосудистого тонуса. При этом они указывали, что наследственность и возраст имеют существенное предрасполагающее значение, и предполагали, что вслед за первичными нервными нарушениями возникает перевозбуждение центров симпатической иннервации, влекущее за собой изменения в двух основных звеньях развития гипертонической болезни: вазомоторном (тоническое сокращение стенок артериол определенных внутренних органов, склонность их к спастическим реакциям с последующим повышением уровня АД и ишемией этих органов) и гуморальном (продуцирование прессорных веществ, таких как норадреналин, альдостерон, вазопрессин и др.) (Мясников, 1960). Нейрогенная теория развития гипертонии, предполагающая, что ключевым фактором в развитии гипертонии является активация симпатической нервной системы, имела много последователей (Brody *et al.*, 1991; Egan, 1989) и является одной из основных и в настоящее время.

Активное изучение механизмов развития гипертонии в последнее десятилетие показало, что все выше перечисленные механизмы могут быть тесно связаны друг с другом. Показано, что существует связь между активацией симпатической нервной системы и изменениями функции почек, что приводит к развитию нейрогенной формы гипертонии (Larsen *et al.*, 2014), и, наоборот, экспериментальное острое повреждение функции почек приводит к активации симпатической нервной системы (Campese, 2003). Существуют прямые и обратные связи между развитием нейрогенной формы гипертонии и уровнем ангиотензина II (Ang II), дисфункцией сосудов и воспалительными процессами (Braga *et al.*, 2011; Fisher & Paton, 2012).

К активации симпатической нервной системы могут приводить различные механизмы, такие как циркулирующий в крови Ang II, который может воздействовать на нейроны продолговатого мозга, взаимосвязанные с нейронами, контролирующими содержание соли в организме (Osborn *et al.*, 2007), или гипоксия (Zoccal & Machado, 2011). Взаимодействие между

нейронами симпатической и респираторной систем является ключевым фактором в развитии нейрогенной формы гипертонии и оказывает влияние на работу сердца и уровень сосудистого сопротивления (Machado *et al.*, 2017). Повышенный симпатический тонус ассоциирован с увеличением сердечного выброса (Dampney *et al.*, 2002), резистентностью к инсулину, дислипидемией (Grassi, 2004; Julius, 1995), и ожирением (Tuck, 1992), что хорошо согласуется с данными о том, что развитие гипертонии часто сопровождается заболеваниями сердечно-сосудистой системы (Чазова *и др.*, 2015) и развитием метаболического синдрома (Thorp & Schlaich, 2015).

Попытка найти общие звенья развития гипертонической болезни, привела к появлению теории о механизмах нарушения функции клеточных мембран, в частности, регуляции концентрации свободного цитоплазматического кальция и трансмембранного транспорта моновалентных катионов как основы развития заболевания (Постнов & Орлов, 1987). Многолетние работы исследований молекулярной природы ионных транспортеров подтвердили правильность данной теории и внесли заметный вклад в понимание молекулярных механизмов развития заболевания, но открытых вопросов осталось еще много (Орлов, 2019).

Механизмы развития гипертонической болезни все еще остаются не до конца понятыми, а процесс их изучения приводит к тому, что число вовлеченных факторов постоянно увеличивается (Turak *et al.*, 2013), также как и список эффектов повышенного уровня АД на функционирование различных систем в организме. Однако, опираясь на результаты многих экспериментальных и обзорных работ, можно видеть, что ключевая роль в развитии гипертонии и сопровождающих ее патологий отводится процессу активации симпатической нервной системы (DiBona, 2013; Guyenet, 2006).

1.3. Регуляция активности симпатической нервной системы

Ствол мозга является структурой, через которую проходят все восходящие и нисходящие проводящие пути и осуществляются связи между отделами головного мозга, спинным мозгом и периферической нервной

системой. В стволе мозга расположены дыхательный и вазомоторный (сосудодвигательный) центры, выполняющие важнейшие функции регуляции активности симпатической нервной системы и имеющие отношение к регуляции уровня АД. Этот процесс осуществляется несколькими группами нейронов ствола мозга при помощи нейротрансмиттеров (Kandel *et al.*, 2012).

1.3.1. Дыхательный центр ствола мозга

Функционирование дыхательного центра связано с работой групп нейронов центральной нервной системы, которые расположены в вентральном и дорсальном отделах продолговатого мозга, а также в верхнем отделе моста. Дорсальная группа нейронов продолговатого мозга (инспираторный отдел) активируют мышцы вдоха, а вентральная группа нейронов продолговатого мозга (экспираторный отдел) контролируют преимущественно выдох. В верхней части моста мозга находится пневмотаксический центр, нейроны которого реципрокно связаны с нейронами инспираторного отдела (Рисунок 1).



Рисунок 1. Дыхательный центр и его связи: ИЦ — инспираторный центр; ПЦ — пневмотаксический центр; ЭЦ — экспираторный центр; (рисунок процитирован по <http://www.grandars.ru/college/medicina/dyhatelnyy-centr.html>)

Согласованное действие нейронов всех отделов дыхательного центра обеспечивает координированную деятельность мышц, участвующих в

дыхательном процессе, смену вдоха и выдоха, а также приспособление дыхания к условиям внешней и внутренней среды.

1.3.2. Вазомоторный (сосудодвигательный) центр продолговатого мозга

Состояние возбуждения вазомоторного центра, необходимое для поддержания уровня сосудистого тонуса, регулируется как рефлекторно (афферентными сигналами, приходящими от рецепторов периферических сосудов и поверхности тела), так и гуморально через раздражители, действующие непосредственно на вазомоторный центр.

1.3.2.1. Барорецепторный и хеморецепторный рефлексы

В функционировании вазомоторного центра особенно важное физиологическое значение имеют барорецепторы и хеморецепторы, сосредоточенные в сосудистых рефлексогенных зонах – в дуге аорты и в каротидном синусе (т.е. области разветвления сонной артерии на внутреннюю и наружную). Барорецепторный и хеморецепторный рефлексы (схематически изображены на Рисунке 2) представляют собой гомеостатические механизмы обратной связи, с помощью которых в условиях повседневной жизни симпатическая нервная система контролирует функционирование сердечно-сосудистой системы и уровень АД (Dampney *et al.*, 2002).

Механизмы барорефлекторной регуляции кровообращения являются фундаментальными в регуляции системной и региональной гемодинамики (Куликов & Арчибасова, 2015). Возбуждение барорецепторов регулируется степенью растяжения миокарда и давлением крови на стенки сосудов. Одной из структур продолговатого мозга, играющей ключевую роль в регуляции активности симпатической нервной системы, является ядро солитарного тракта (*nucleus tractus solitarii (NTS)*), представляющее собой комплекс нейронов, осуществляющих взаимосвязь с другими отделами ствола мозга, в том числе относящимися к дыхательному и вазомоторному центрам. NTS является входом для многочисленных афферентных сигналов, включая

сигналы от сосудистых рефлексогенных зон, кроме того, нейроны NTS участвуют в формировании многочисленных выходных проекций к спинному мозгу (Schreihofer & Guyenet, 2002).

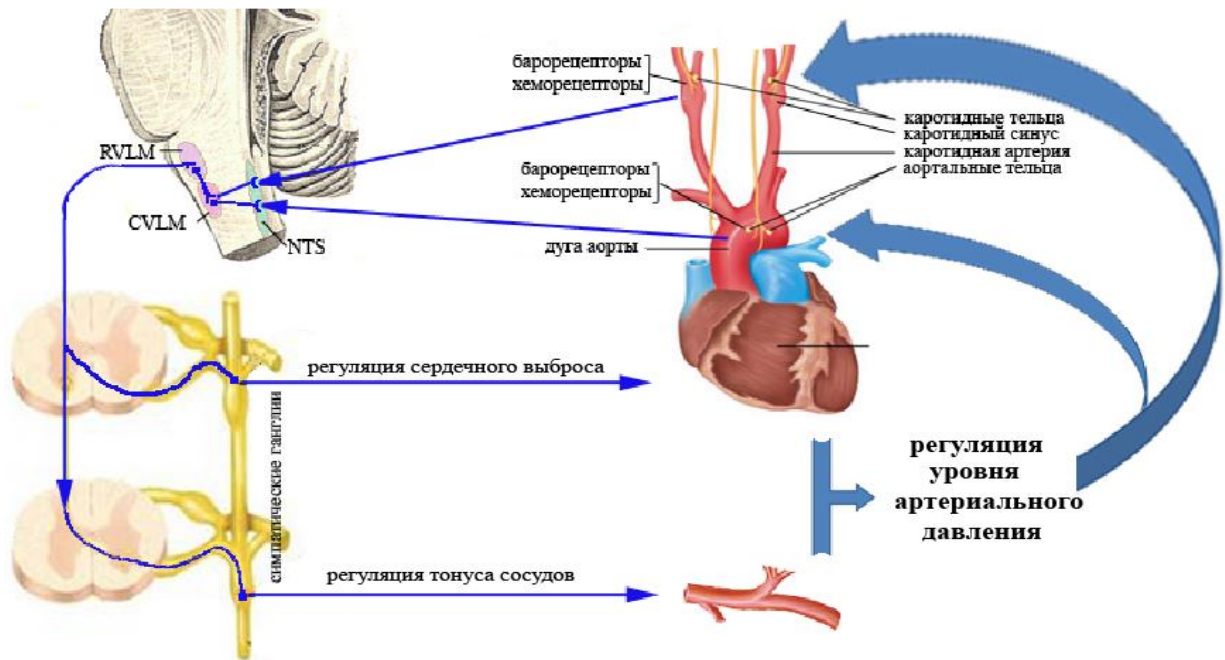


Рисунок 2. Участие симпатической нервной системы в регуляции уровня АД. NTS, nucleus tractus solitarii – ядро солитарного тракта; CVLM, caudal ventrolateral medulla - каудальный вентролатеральный отдел продолговатого мозга; RVLM, rostral ventrolateral medulla - ростральный вентролатеральный отдел продолговатого мозга;

Механизм функционирования барорефлекса состоит из нескольких основных этапов. Возбуждение от барорецепторов передается нейронами NTS по глутаматергическим волокнам к нейронам каудального вентролатерального отдела продолговатого мозга (CVLM), что приводит к их активации. Получив сигнал возбуждения, CVLM передает его по ГАМКергическим волокнам к ростральному вентролатеральному отделу продолговатого мозга (RVLM), что ингибирует активность находящихся там нейронов. RVLM регулирует активность симпатической нервной системы через возбуждающие (глутаматергические) сигналы, передающиеся к симпатическим нейронам спинного мозга (Benarroch, 2013). Таким образом, когда барорецепторы активированы в результате повышенного уровня АД, NTS активирует нейрональную активность CVLM, что в свою очередь ингибирует нейрональную активность RVLM, снижая возбуждение

симпатической нервной системы и приводя к снижению уровня АД. И наоборот, низкий уровень АД снижает активацию нейронов NTS, что приводит к снижению ингибирующего сигнала, приходящего к нейронам RVLM, в результате чего увеличивается активность симпатической нервной системы, повышается тонус сердечно-сосудистой системы и наблюдается повышение АД (Colombari *et al.*, 2001). Таким образом, барорецепторный рефлекс является одним из гомеостатических механизмов, который обеспечивает поддержание уровня АД на примерно постоянном уровне.

Было показано, что развитие эссенциальной гипертензии, может быть связано с гиперактивацией симпатической нервной системы, которая является результатом смещения настройки в центральных симпатических центрах (central resetting of sympathetic centers), но не дисфункции барорецепторов (Judy & Farrell, 1979; Luft *et al.*, 1986). Одной из причин процесса переключения барорефлекса на поддержание более высоких значений уровня АД могут быть микрососудистые воспалительные процессы в стволе мозга, о чем свидетельствуют изменения уровня экспрессии ряда генов, кодирующих провоспалительные белки (Waki *et al.*, 2008) и аккумуляция лейкоцитов внутри капилляров в области NTS, что было показано у крыс SHR со спонтанно развивающейся гипертензией (Waki *et al.*, 2011).

Хеморецепторы расположены не только в сосудистых рефлексогенных зонах, но также имеются в сосудах селезенки, надпочечников, почек, костного мозга. Хеморецепторы чувствительны к изменениям химического состава крови, в первую очередь к CO_2 и к недостатку кислорода в крови. Кроме того, они чувствительны к различным циркулирующим в крови биохимическим соединениям, например, к ацетилхолину, адреналину и некоторым другим (Черниговский, 1985). При возбуждении хеморецепторов сигнал передается по центростремительным нервным волокнам к вазомоторному центру, повышая его тонус, при этом наблюдается точно скоординированное возбуждение и дыхательного центра (Machado *et al.*,

2017; Zoccal & Machado, 2011). Важная роль хеморецепторов отмечается в прогрессировании вегетативных и кардиореспираторных изменений, вызванных сердечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом (Iturriaga *et al.*, 2016).

Рефлекторная регуляция давления крови через возбуждение барорецепторов и хеморецепторов имеет разнонаправленное действие - раздражение барорецепторов аорты и сонной артерии запускает депрессорные рефлексы, а возбуждение хеморецепторов вызывает сосудистые прессорные рефлексы.

1.4. Механизмы активации симпатической нервной системы, независимые от рефлекторной регуляции тонуса сердечно-сосудистой системы и уровня АД

Регуляция активации симпатической нервной системы может осуществляться и механизмами, независимыми от рефлекторной регуляции тонуса сердечно-сосудистой системы и уровня АД. Предполагается, что такие независимые от рефлекторной регуляции механизмы могут быть задействованы при краткосрочных изменениях функции сердечно-сосудистой системы в условиях физических нагрузок, при опасности или стрессовых ситуациях, а также в условиях долгосрочного изменения симпатического вазомоторного тонуса и уровня АД (Schreihofner & Guyenet, 2002). Долгосрочные изменения симпатической вазомоторной активности могут возникать как при изменении физиологических условий (например, повышенное содержание соли в диете), так и при патофизиологических состояниях (например, инфаркт миокарда) (Dampney *et al.*, 2002).

1.5. Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в регуляции уровня АД

Гипоталамус является ключевой структурой мозга, обеспечивающей интеграцию центральных и периферических звеньев, вовлеченных в регуляцию уровня АД и развитие гипертонии (Carmichael & Wainford, 2015).

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС) является эндокринной системой регуляции синтеза глюкокортикоидов надпочечниками, что оказывает влияние на многие процессы в организме, в том числе и на регуляцию уровня АД (Arnett *et al.*, 2016). В условиях стресса в нейронах паравентрикулярного ядра гипоталамуса (PVN) увеличивается синтез кортикотропин-рилизинг гормона (CRH), под влиянием которого в передней доле гипофиза проопиомеланокортин (POMC) расщепляется с образованием адренкортикотропного гормона (АКТГ), стимулирующего секрецию глюкокортикоидов корковым веществом надпочечников, и бета-липотропного гормона (β -LPH), который вовлечен в процессы липолиза в подкожной жировой ткани и уменьшение синтеза и отложения жира. Уровень секреции глюкокортикоидов регулируется с помощью негативной обратной связи (Keller-Wood, 1984), что позволяет рассматривать ГГНС как систему, работа которой направлена на поддержание гомеостаза и интеграцию центральной нервной системы и периферических органов/тканей (Burford *et al.*, 2017). Основные звенья механизма регуляции ГГНС, представлены на Рисунке 3.

Периферические органы/ткани в условиях опасности развивают реакцию ответа на стресс, что выражается в первую очередь секрецией надпочечниками глюкокортикоидов, которые поступают в системную циркуляцию. Регуляция негативной обратной связи синтеза и секреции глюкокортикоидов через функционирование глюкокортикоидных рецепторов координирует как базальный уровень секреции глюкокортикоидов, так и стресс-индуцированное увеличение их секреции с учетом величины и продолжительности стресса (Larvea *et al.*, 2015). Несмотря на то, что секреция глюкокортикоидов в норме служит для защиты и поддержания гомеостаза, при развитии физиологических и психологических патологий, например, при ожирении наблюдается изменение чувствительности минералокортикоидных рецепторов к циркулирующим кортикостероидным гормонам и нарушение функционирования негативной обратной связи с ГГНС (Incollingo Rodriguez *et*

al., 2015; Jessop *et al.*, 2001). В условиях продолжительной дизрегуляции ГГНС при избытке глюкокортикоидов

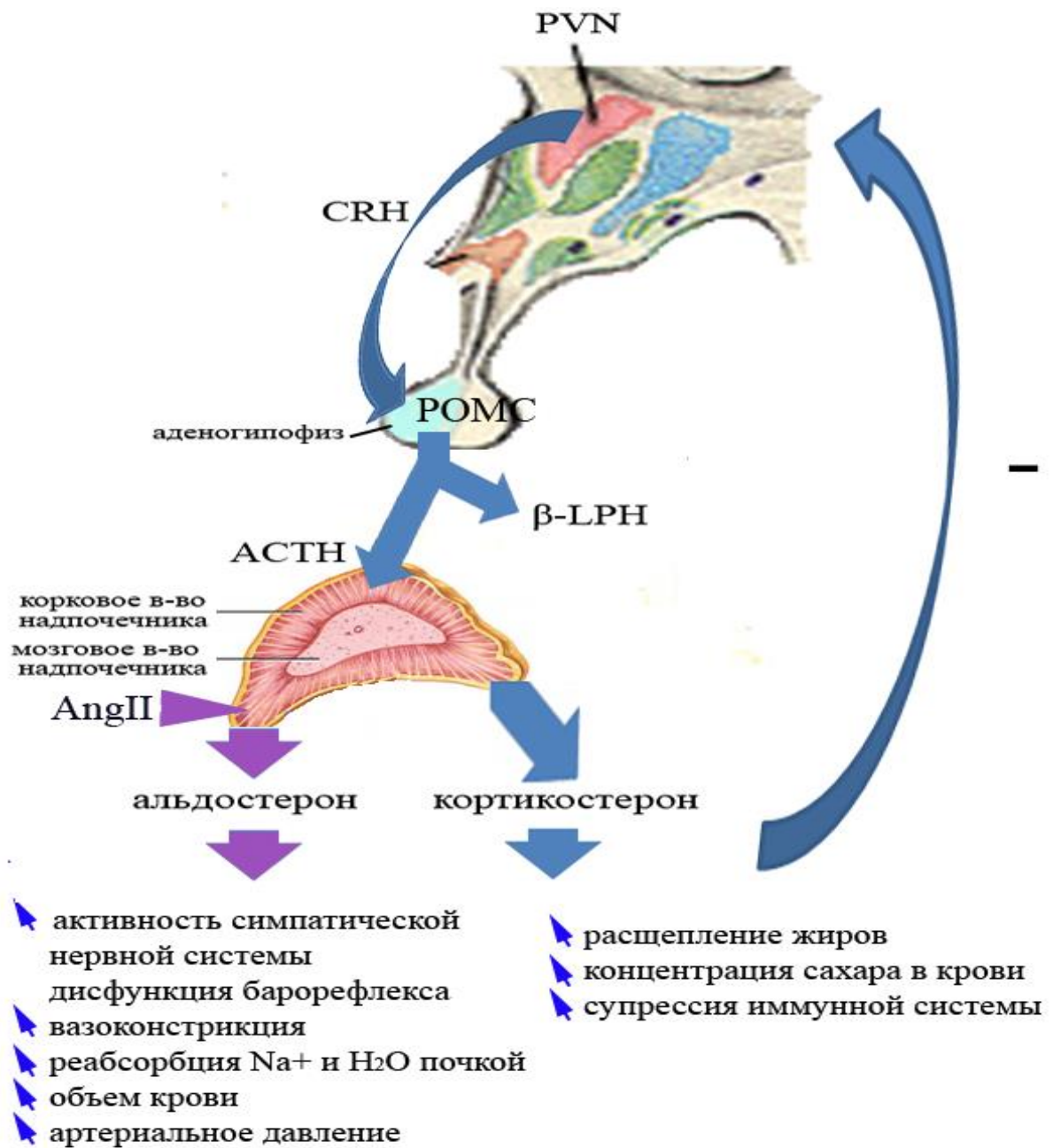


Рисунок 3. Механизм и эффекты активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. PVN – паравентрикулярное ядро гипоталамуса; CRH - кортикотропин-рилизинг-гормон; POMC –проопиомеланокортин; АСТН - адренкортикотропный гормон; β-LPH - бета- липотропный гормон.

наблюдается не только ожирение, но и гипергликемия, дислипидемия, нарушения баланса электролитов и развитие гипертонии, что является фактором риска развития почечных и сердечно-сосудистых патологий (Hunter *et al.*, 2014).

ГГНС оказывает влияние на гомеостаз $\text{Na}(+)$ в почках системно с помощью увеличения синтеза минералокортикоидов и локально через минералокортикоидные и глюкокортикоидные рецепторы, которые экспрессируются в почках. Кроме того, в почках синтезируются два типа 11β -гидроксистероиддегидрогеназ ($11\beta\text{HSD1}$ и $11\beta\text{HSD2}$). Синтез активных глюкокортикоидов с участием $11\beta\text{HSD1}$ в почках стимулирует процесс реабсорбции $\text{Na}(+)$. Невозможность даунрегуляции этого фермента в процессе адаптации к высокой концентрации соли в диете приводит к развитию соль-чувствительной гипертонии. Инактивация глюкокортикоидов с помощью $11\beta\text{HSD2}$ поддерживает преобладание регулирования транспорта ионов $\text{Na}(+)$ минералокортикоидами, что приводит к увеличению чувствительности дистальных канальцев нефрона к альдостерону, который является основным регулятором транспорта ионов натрия в почках и, соответственно, в поддержании водно-солевого баланса в организме (Blazer-Yost *et al.*, 1999; Hunter *et al.*, 2014).

Важно отметить, что процессы поддержания гомеостаза ионов $\text{Na}(+)$ и объема жидкости не связаны негативными обратными связями с ГГНС. Соответственно, нарушения регуляции этих процессов при хроническом стрессе могут давать вклад в патогенез гипертонии и связанных с повышенным уровнем глюкокортикоидов состояний, таких как метаболический синдром (Hunter *et al.*, 2014) и дисфункция сердечно-сосудистой системы (Burford *et al.*, 2017).

Альдостерон оказывает эффект на функции сосудистого эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов (Liu *et al.*, 2003), вызывает резкое увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} и сужение просвета сосудов (Michea *et al.*, 2005). Повышенный уровень альдостерона может нарушать барорефлекторную регуляцию уровня АД и давать вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертония и инфаркт миокарда (Yee & Struthers, 1998).

Инъекции АКТГ либо кортикостерона приводят к развитию гипертонии, при этом как в корковом, так и в мозговом веществе почек наблюдается снижение уровня экспрессии гена *Nos3*, кодирующего эндотелиальную синтазу оксида азота (Lou *et al.*, 2001). Известно, что оксид азота (NO) оказывает сосудорасширяющее действие, соответственно, механизм развития гипертонии при воздействии АКТГ и кортикостерона связан со снижением NO-зависимой вазодилатации.

Еще одним гормоном, который синтезируется в ядрах гипоталамуса и участвует в регуляции осмолярности в системном кровотоке, является пептид, состоящих из 9 аминокислотных остатков, который называется антидиуретическим гормоном (ADH) или вазопрессином.

Увеличение синтеза и секреции ADH происходит при повышенном осмотическом давлении (чаще всего при повышении концентрации ионов натрия в крови), при эмоциональном и болевом стрессах, а также при воздействии Ang II. Сигнал воспринимается осморцепторами, которые находятся в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса, где и происходит синтез вазопрессина. Из гипоталамуса он передается в заднюю долю гипофиза (нейрогипофиз), откуда и секретируется в кровоток (Рисунок 4).

Вазопрессин играет важную роль в кровообращении и водном гомеостазе, опосредованном подтипами рецепторов вазопрессина V1a (сосуды), V1b (гипофиз) и V2 (сосуды, почки). V1 рецепторы локализованы на мембранах эндотелиальных и гладкомышечных клеток кровеносных сосудов. Их стимуляция вазопрессином приводит к сужению просвета сосудов. В каротидных синусах взаимодействие V1 рецепторов с вазопрессином способствует стимуляции барорецепторов, что оказывает влияние на барорефлекторную регуляцию АД. Механизм активации V1 рецепторов вазопрессином играет важную роль в регуляции кровообращения в условиях стресса.

Активация V2 рецепторов, находящихся на базолатеральных мембранах клеток дистальных отделов почечных канальцев повышает проницаемость стенок канальцев для воды, увеличивая ее реабсорбцию, что приводит к повышению уровня АД.

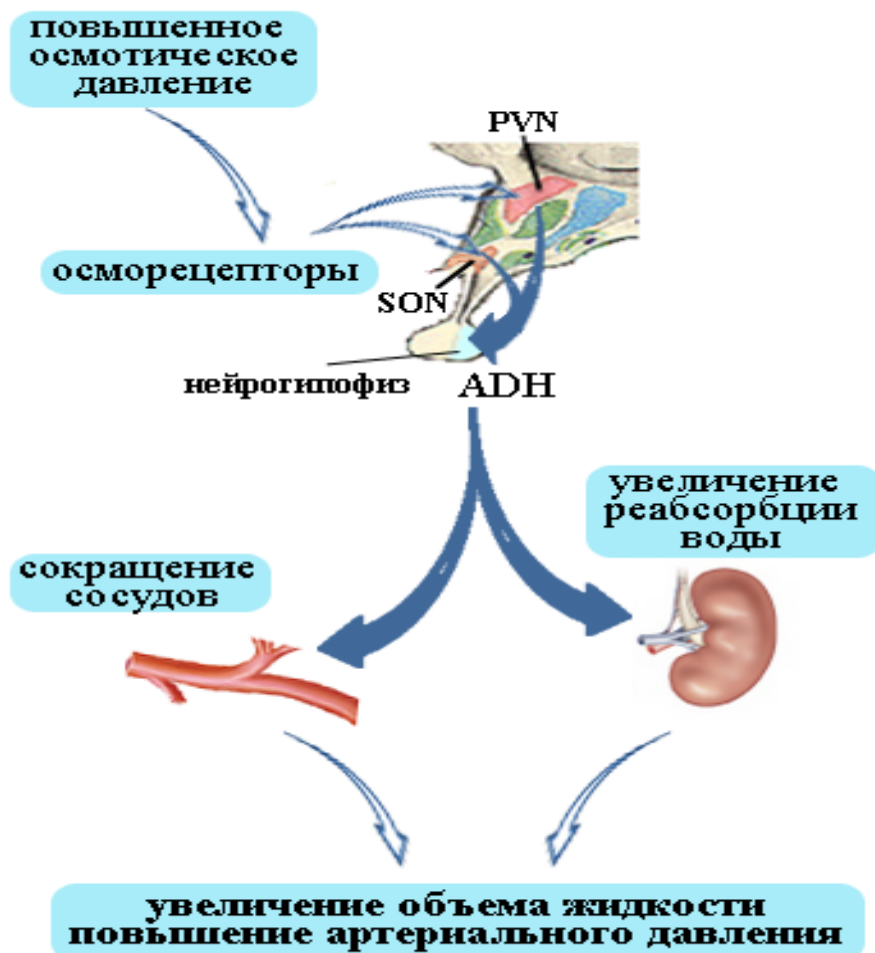


Рисунок 4. Механизм влияния антидиуретического гормона (вазопрессина) на уровень АД. PVN – паравентрикулярное ядро, SON - супраоптическое ядро, ADH – антидиуретический гормон (вазопрессин).

Функционирование оси гипоталамус-нейрогипофиз-вазопрессин изменяется при старении и может привести к нарушениям во многих физиологических системах. Кроме того, существуют половые различия в секреции и действии вазопрессина. Концентрация вазопрессина в плазме крови значительно выше у мужчин, чем у женщин, также как и связанные с вазопрессином, эффекты на почечные и сосудистые мишени более выражены у мужчин, чем у женщин. Эти половые различия делают мужчин более восприимчивыми к заболеваниям, таким как гипертония, сердечно-

сосудистые и хронические заболевания почек и мочекаменная болезнь (Tamma *et al.*, 2015). Вазопрессин может воздействовать и на различные отделы мозга, где он участвует в регуляции жажды и уровня потребления соли, терморегуляции, биологических ритмов, а также эмоционального поведения.

Потребление пищевой соли увеличивает концентрацию плазматического натрия и, следовательно, увеличивает выделение вазопрессина из нейрогипофиза. Хотя этот эффект может увеличить кровяное давление, вызвав реабсорбцию жидкости и вазоконстрикцию, острая активация артериальных барорецепторов ингибирует секрецию вазопрессина нейронами с помощью рецепторов ГАМКА, что позволяет противостоять повышению уровня АД. Однако, при хроническом высоком потреблении соли этот защитный механизм терпит неудачу, что было показано в экспериментах на крысах. Хроническое высокое потребление соли приводит к увеличению концентрации внутриклеточного хлорида в нейронах синтезирующих вазопрессин. Этот эффект приводит к возбуждению ГАМКА рецепторов и к появлению вазопрессин-зависимой гипертензии (Prager-Khoutorsky *et al.*, 2017).

На регуляцию уровня АД могут оказывать значительные эффекты и компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) мозга, такие как ангиотензин II (Ang II), AT1 рецепторы Ang II, альдостерон. Кроме того, к биологически активным пептидам РААС мозга относится и ангиотензин III (Ang III), который имеет сходное с Ang II сродство к рецепторам как первого (AT1), так и второго типа (AT2). Как Ang II, так и Ang III стимулируют секрецию вазопрессина, со всеми вытекающими последствиями – повышение симпатического тонуса, сосудистого сопротивления, объема крови, уровня АД и сердечного выброса (Marc & Llorens-Cortes, 2011). Существует мнение, что именно Ang III может быть основным пептидом, вовлеченным в секрецию вазопрессина, и,

соответственно, в развитие патологических состояний (Yugandhar & Clark, 2013).

Таким образом, ключевые области гипоталамуса являются чувствительными к нейрогуморальным сигналам, интеграция которых осуществляет водно-солевой гомеостаз и регуляцию уровня АД (Kinsman *et al.*, 2017), а в целом, центральная нервная система играет ключевую роль в регуляции уровня АД.

1.6. Надпочечник

Надпочечник является ключевым органом, через который реализуются эффекты активации симпатической и гипоталамо-гипофизарной систем. В надпочечнике выделяют корковое и мозговое вещество. Корковое вещество надпочечников состоит из трех зон: клубочковой, пучковой и сетчатой (Рисунок 5). Эти зоны отличаются друг от друга структурными и функциональными особенностями.

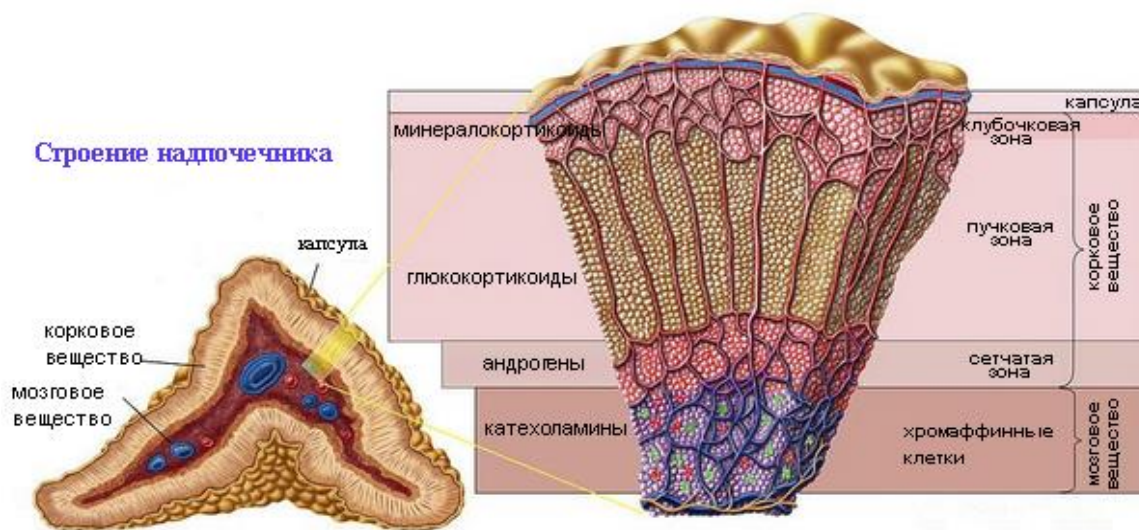


Рисунок 5. Строение надпочечника.

В клубочковой зоне синтезируются минералокортикоид (альдостерон), участвующий в регуляции уровня АД. Эффекты альдостерона реализуются в дистальных извитых канальцах и в собирательных канальцах почек. Основным эффектом альдостерона является увеличение реабсорбции ионов натрия и увеличение экскреции калия и ионов водорода, а основным стимулятором альдостерона является Ang II.

В пучковой зоне синтезируются глюкокортикоиды, такие как 11-дезоксикортикостерон, кортикостерон и кортизол. Кортизол (у крыс – кортикостерон) является основным в этой группе гормонов, он регулирует многие физиологические процессы в организме. Синтез кортизола в пучковой зоне надпочечников резко увеличивается при воздействии адренокортикотропного гормона, секретируемого передней долей гипофиза при стрессе. Основные эффекты альдостерона и кортизола (кортикостерона у крыс) показаны на Рисунке 3.

В сетчатой зоне синтезируются андрогены. Основным продуктом деятельности этой зоны являются дегидроэпиандростерон (DHEA), DHEA сульфат и предшественник тестостерона - андростендион.

В мозговом веществе надпочечников синтезируются катехоламины. Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников являются основным поставщиком в кровь адреналина и норадреналина, отвечающих за мобилизацию организма при различных стрессах. При активации симпатической нервной системы происходит активация функции хромаффинных клеток и секреция катехоламинов в кровь. Синтезу адреналина в мозговом веществе надпочечников может способствовать и кортизол, секретируемый корковым веществом надпочечников.

Синтезируемые в надпочечнике кортикостероидные гормоны и катехоламины регулируют большой спектр жизненно важных функций организма, включая ответ на стрессовые стимулы, водно-солевой гомеостаз, сердечно-сосудистую систему, уровень АД (De Champlain & Van Ameringen, 1972; Lewicka *et al.*, 1998). Поэтому надпочечник является одним из основных органов, изучению которого уделяют внимание при исследовании комплексной природы развития гипертонической болезни, а также при исследовании изменений нейроэндокринного профиля в ответ на стрессовые воздействия (Friese *et al.*, 2005; Liu *et al.*, 2008; Romero *et al.*, 2007).

1.7. Почки

Почечный механизм долгосрочного контроля уровня АД сильно отличается от механизма краткосрочного контроля (Guyton, 1990a). Принцип краткосрочного контроля уровня АД заключается в том, что повышение АД приводит к увеличению экскреции почками жидкости и электролитов, т.е. когда давление поднимается выше критического уровня, потеря внеклеточной жидкости становится больше, чем потребление жидкости, и это уменьшает объем крови и сердечный выброс, возвращая давление назад к нормальному уровню. И наоборот, когда АД падает ниже некоторого критического уровня, почки выделяют меньше жидкости, а объем крови и сердечный выброс увеличиваются из-за продолжающегося поступления жидкости и электролитов, что увеличивает давление снова до нормального уровня.

На Рисунке 6 представлено графическое изображение зависимости уровня АД от поступления соли и воды при нормальной функции почек для поддержания водно-солевого баланса в организме (Guyton, 1990b). Представленный механизм способен всегда точно возвращать уровень АД в точку равновесия, т.е. до точного уровня, где кривая функции почек пересекает пунктирную линию, соответствующую поступлению соли и воды. Это установочное значение (set-point) АД является точкой, в которой объем экстраклеточной жидкости и натрийурез находятся в равновесии. Соответственно, долговременные изменения уровня АД возможны только с одновременным изменением почечного механизма поддержания водно-солевого баланса. Это можно сделать только двумя способами: 1) вызывая сдвиг кривой почечной функции, представленной на Рисунке 6, вправо или влево вдоль оси АД или 2) путем увеличения или уменьшения уровня потребления соли и воды (Guyton, 1990b). Из этого положения следует, что изменение АД может быть устойчивым только в случае нарушения натрийуреза, что позволяет считать гипертонию болезнью почек.

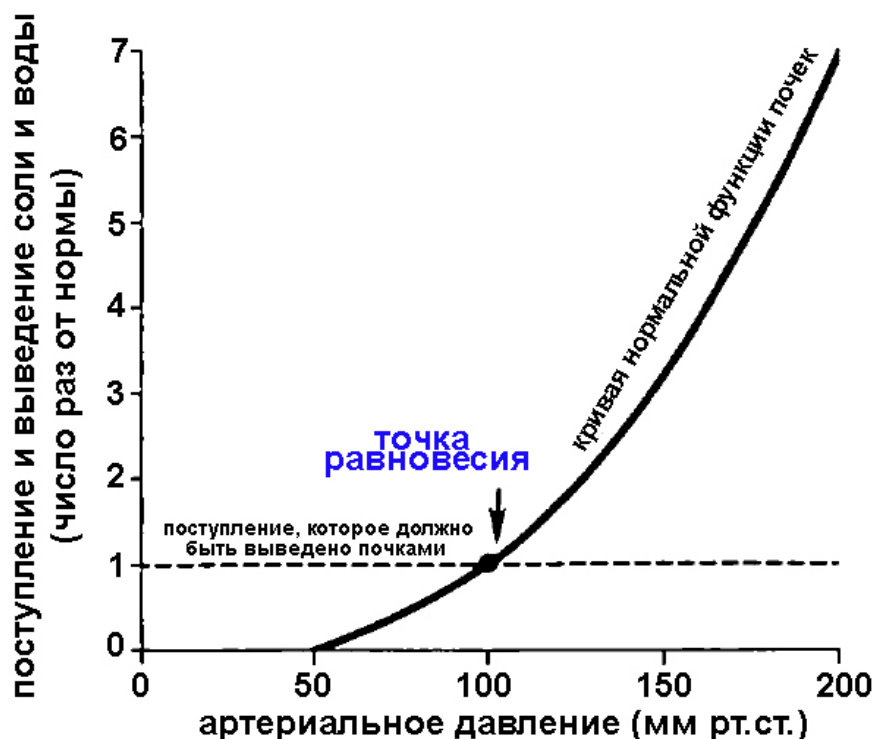


Рисунок 6. Кривая нормальной функции почек, отражающая зависимость уровня АД от поступления соли и воды. По (Guyton, 1990b). Точка, где кривая пересекает пунктирную линию, отмечена как «точка равновесия». Она показывает уровень давления, при котором механизм почек в норме будет поддерживать водно-солевой баланс.

К факторам, которые могут изменить кривую функции почек или могут изменить уровень потребления соли и воды, относятся ангиотензин, вазопрессин, альдостерон, изменения резистентности афферентных и эфферентных сосудов почек, сужение основных артерий в почках, аномальная реабсорбция жидкости почечными канальцами, различные эффекты нервной стимуляции на почечную экскрецию или потребление жидкости (Guyton, 1990b), а также и другие факторы, например, изменения симпатической иннервации почек и локальные воспалительные процессы (Ivy & Bailey, 2014).

Вышеописанная теория о доминирующей роли почки в поддержании долговременного уровня АД, предложенная Артуром Гайтоном, является важным звеном в существующем в настоящее время учении о причинах развития гипертонической болезни (Ivy & Bailey, 2014). Наряду с физиологическими исследованиями механизмов регуляции натрийуреза,

активно проводятся работы и по изучению генетических основ контроля уровня АД и развития гипертонии.

Одними из наиболее убедительных доказательств того, что генетическая компонента играет важную роль в функционировании почек и в генезе первичной гипертензии у людей и у модельных животных, вытекают из результатов клинических и экспериментальных исследований по трансплантации почек. Обзор таких работ, представленный в (Rettig & Grisk, 2005), демонстрирует, что практически во всех исследованиях генетический фон донорской почки оказывает решающее значение на поддержание уровня АД у реципиентов. Показано, что почечные трансплантаты от генетически гипертензивных доноров повышают кровяное давление у генетически нормотензивных реципиентов, тогда как почечные трансплантаты от генетически нормотензивных доноров снижают кровяное давление у генетически гипертонических реципиентов. Таким образом, генетическая предрасположенность к развитию гипертонии является ключевым фактором, оказывающим влияние на функцию почек и развитие гипертонии.

Известно, что симпатическая гиперактивность способствует развитию гипертонической болезни человека (Fisher & Paton, 2012). Становится все более очевидным, что симпатическая активация может приводить и к нарушениям функции почек. Почка богато иннервируется эфферентными симпатическими нервными волокнами, которые непосредственно контактируют с сосудистой сеткой, почечными канальцами и юкстагломерулярными (гранулярными) клетками. Через специфические адренорецепторы повышенная эфферентная симпатическая активность почек уменьшает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, увеличивает реабсорбцию натрия и воды в почках и увеличивает выброс ренина. Снижение эфферентной симпатической активности почек вызывает противоположные функциональные реакции. Эта интегрированная система вносит важный вклад в гомеостатическую регуляцию баланса натрия и воды при нормальных физиологических условиях и в патологические изменения

водно-солевого баланса при заболевании. Кроме того, почка содержит афферентные сенсорные нервные волокна, которые расположены главным образом в стенке почечной лоханки, где они ощущают растяжение. Растяжение вызывает активацию этих афферентных сенсорных нервных волокон, что ингибирует реноренальный рефлексорный ответ, при котором в контралатеральной части почки происходит компенсаторный натрийурез и диурез из-за уменьшения афферентной симпатической активности почек. Этот реноренальный рефлекс координирует экскреторную функцию двух почек, чтобы облегчить гомеостатическую регуляцию водно-солевого баланса. Существует также отрицательная обратная связь, в которой афферентная симпатическая активность почек способствует увеличению афферентной активности почек, что в свою очередь ингибирует афферентную симпатическую активность почек, чтобы избежать избыточного удержания ионов натрия почками. Увеличение симпатической стимуляции почек является важной причиной возникновения дефектов почечной экскреторной функции (Lohmeier, 2001). В состояниях почечной недостаточности или при повреждении почек происходит активация афферентных сенсорных нервных волокон, которые являются возбуждающими, что приводит к усилению активности периферической симпатической нервной системы, вазоконстрикции и увеличению АД (Johns *et al.*, 2011). При наличии дефекта в почечной экскреторной функции гипертония возникает как следствие необходимости увеличения АД для компенсации нарушения механизмов натрийуреза и диуреза и для поддержания водно-солевого баланса (DiBona, 2002). Доказательством вышеописанных механизмов является то, что у пациентов с гипертонической болезнью почечная денервация вызывает устойчивое снижение уровня АД (Johns *et al.*, 2011).

Следует подчеркнуть, что как афферентная, так и эфферентная иннервация почек могут способствовать нервной дисрегуляции почки, которая возникает при хроническом заболевании почек и резистентной

гипертонии. Известно, что автономный (рефлекторный) контроль является ключевым для поддержания сердечно-сосудистого гомеостаза и уровня АД, однако, следует заметить, что это проявляется не только на уровне сердца и кровеносных сосудов, но и в почках. Как описано выше, в почках симпатическая нервная система участвует в регуляции высвобождения ренина и реабсорбции жидкости, и соответственно, может влиять на водно-солевой баланс и, в более долгосрочной перспективе, на уровень, при котором устанавливается АД (Johns, 2014). В целом, увеличение симпатической нервной активации почек сдвигает кривую натрийуреза (Рисунок 6) вправо и ухудшает способность почки предотвращать развитие гипертензивного состояния (Ivy & Bailey, 2014). Таким образом, мнение, что любое обсуждение нейрогенной гипертонии должно учитывать роль почек (Guyenet, 2006), является абсолютно обоснованным.

1.8. Сердце

Гипертония является одним из наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (Чазова *и др.*, 2015). Гипертония играет центральную роль и в развитии кардиометаболического заболевания, которое обычно связывают с нарушениями обмена веществ, такими как резистентность к инсулину, ожирение и дислипидемия (Tasic & Lovic, 2018). У пациентов с гипертонической болезнью наблюдается усиление вазомоторного и сердечного симпатического возбуждения, что сопровождается более высоким уровнем норадреналина в плазме крови. Изменение симпатической регуляции сердечно-сосудистой системы считается одной из основных характеристик нейрогенной гипертонии (Zubcevic *et al.*, 2011). Повышение симпатической активности может оказывать влияние на регуляцию уровня АД через гемодинамические процессы (увеличение сердечного выброса и сопротивление сосудов), через изменение водно-солевого баланса в почках, а также через индукцию сердечного и сосудистого ремоделирования (Biaggioni, 2003).

Центральные механизмы активации симпатической нервной системы могут контролировать работу сердечно-сосудистой системы, как краткосрочно, так и долгосрочно. К краткосрочным механизмам регуляции относятся механизмы гомеостатической обратной связи, такие как барорецепторные или хеморецепторные рефлексы. К долгосрочным механизмам относятся длительные постоянные изменения симпатической вазомоторной активности, которые происходят как в физиологических условиях (например, при изменении потребления соли), так и в патофизиологических условиях (например, при сердечной недостаточности). К устойчивым изменениям симпатической вазомоторной активности, могут приводить различные типы хронической стимуляции (Dampney *et al.*, 2002).

1.9. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии гипертонии

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) представляет собой сложную систему ферментов, рецепторов и пептидов. Основная цель функционирования РААС - поддерживать нормальный диапазон АД путем контроля гомеостаза воды и электролитов (Munoz-Durango *et al.*, 2016). Ниже приводится описание основных компонентов РААС, схематическое представление о которой дано на Рисунке 7 (Putnam *et al.*, 2012).

Ренин синтезируется в почках как неактивная форма и высвобождается в кровоток в ответ на низкий уровень ионов натрия внутри канальцев. Циркулирующий ренин активируется в результате связывания с рецептором (Jan Danser *et al.*, 2007; Putnam *et al.*, 2012) и катализирует расщепление ангиотензиногена, с образованием ангиотензина I (Ang I). Ang I состоит из 10 аминокислотных остатков. Он не обладает биологической активностью. Две С-концевые аминокислоты молекулы Ang I отщепляется с помощью ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) с образованием биологически активного октапептида Ang II.

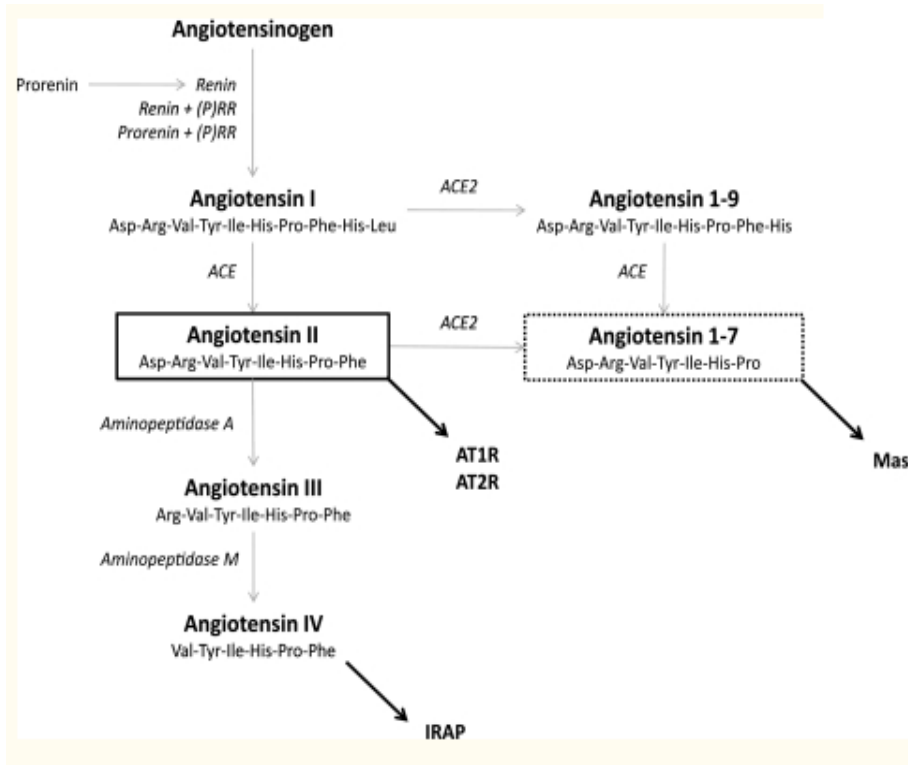


Рисунок 7. Основные компоненты РААС (Putnam *et al.*, 2012).

Большинство известных эффектов Ang II опосредуются рецепторами Ang II первого и второго типов (AT1 и AT2). Ang II может быть катаболизирован ангиотензинпревращающим ферментом 2 (Ace2) с образованием ангиотензина-(1-7) [Ang-(1-7)]. Превращение Ang II в Ang-(1-7) снижает концентрацию Ang II и, соответственно, ослабляет его эффекты. Ang-(1-7) является активным пептидом, его действие опосредуется через связывание с Mas-рецепторами (Mas-R). Mas-R локализуются совместно с рецепторами AT2. Показано, что рецепторы AT2 и Mas-R способны образовывать гетеродимеры и функционально взаимозависимы в их физиологических реакциях. Они вовлечены в регуляцию натрийуреза и вазодилатации, участвуют в противовоспалительных реакциях и в снижении уровня АД (Patel & Hussain, 2018).

Кроме того, Ang II может быть расщеплен на более мелкие молекулы, такие как Ang III и ангиотензин IV аминопептидазами А и М, соответственно. Подобно Ang II, Ang III вызывает повышение АД, высвобождение альдостерона, высвобождение вазопрессина и другие эффекты. Предполагается, что Ang III является основным пептидом, участвующим в

секреции вазопрессина и натрийуретического пептида (Yugandhar & Clark, 2013). Ангиотензин IV может связываться с рецепторами аминопептидазы, регулируемые инсулином (IRAP) (Putnam *et al.*, 2012).

Еще одной эффекторной молекулой РААС является альдостерон, синтез и секреция которого стимулируются Ang II в клетках гломерулярной зоны коры надпочечников (Tomaschitz *et al.*, 2010). Благодаря своему специфическому влиянию на функцию дистальной части нефрона почки альдостерон способствует реабсорбции натрия, удержанию воды и потере калия и магния, тем самым модулируя АД (Spat & Hunyady, 2004).

Эффекты альдостерона осуществляются через связывание с минералокортикоидными рецепторами (MR), транслокацией сигнала в ядро, взаимодействия с ДНК и, таким образом, содействия изменению уровня транскрипции генов, которые регулируют водно-солевой баланс. MR обладает высоким сродством к альдостерону и глюкокортикоидам, поэтому связывание альдостерона с MR в почках способствует процессу инактивации кортизола в кортизон под действием фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2.

Однако, помимо своей основной роли в регулировании АД, активация РААС с помощью своих физиологических эффекторов, вызывающих чрезмерную стимуляцию рецепторов AT1 и MR приводит к росту клеток, развитию окислительного стресса, а также играет ключевую роль в стимулировании и поддержании воспаления в сосудах, что является важным механизмом в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию и атеросклероз, так как ускоряет процесс старения сосудов и приводит к увеличению жесткости артерий (Neves *et al.*, 2018; Pacurari *et al.*, 2014).

О роли Ang II и альдостерона в структурах мозга, ассоциированных с активацией симпатической нервной системы и развитием гипертонии, написано выше в главе 1.4. Основные патологические эффекты Ang II и

альдостерона в периферических органах-мишенях гипертонии (почках, сердце и сосудах) представлены на Рисунке 8.

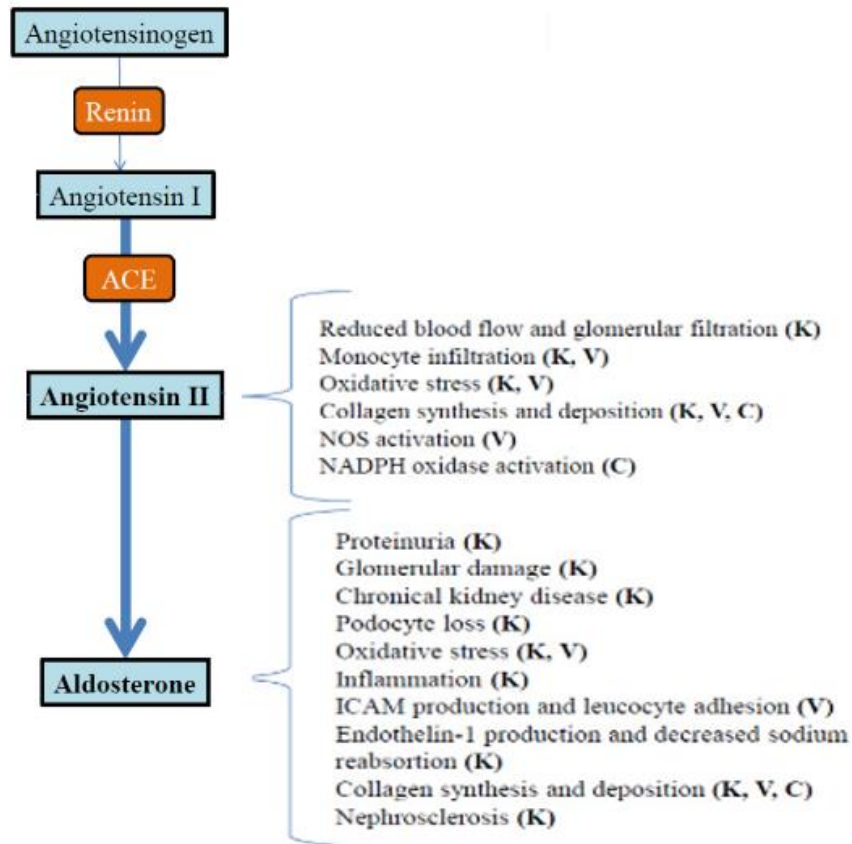


Рисунок 8. Эффекты Ang II и альдостерона при развитии патологических состояний, таких как АГ и метаболический синдром. К: Почки; V: сосудистая ткань; С: сердечная ткань; ACE: Ангиотензин-превращающий фермент; (по (Munoz-Durango *et al.*, 2016)).

Предполагается, что внутрипочечная РААС регулируется независимо от системной и ее неадекватная активация является важным фактором патогенеза гипертонии и повреждения почек (Nishiyama & Kobori, 2018 947). Независимо от инициирующего события, ключевым фактором, способствующим прогрессированию острой почечной недостаточности, является воспаление. Значительный вклад в его развитие может делать именно РААС. При острой почечной недостаточности РААС почек активируется, увеличивается образование Ang II в почках, что активирует провоспалительные и профибротические пути и прогрессирование заболеваний почек (Ва Aqeel *et al.*, 2017). Прогрессированию повреждения почек посредством прямых воздействий на гломерулярные подоциты,

мезангиальные клетки, клетки проксимальных канальцев и тубуло-интерстициальные фибробласты посредством активации локально экспрессирующихся минералокортикоидных рецепторов способствует и альдостерон. Альдостерон ассоциирован с гипертонией, хроническим заболеванием почек, ожирением, метаболическим синдромом и с гипертрофией левого желудочка сердца (Buglioni *et al.*, 2015).

Функционирование РААС тесно связано с работой калликреин-кининовой системы (ККС) организма (Рисунок 9).

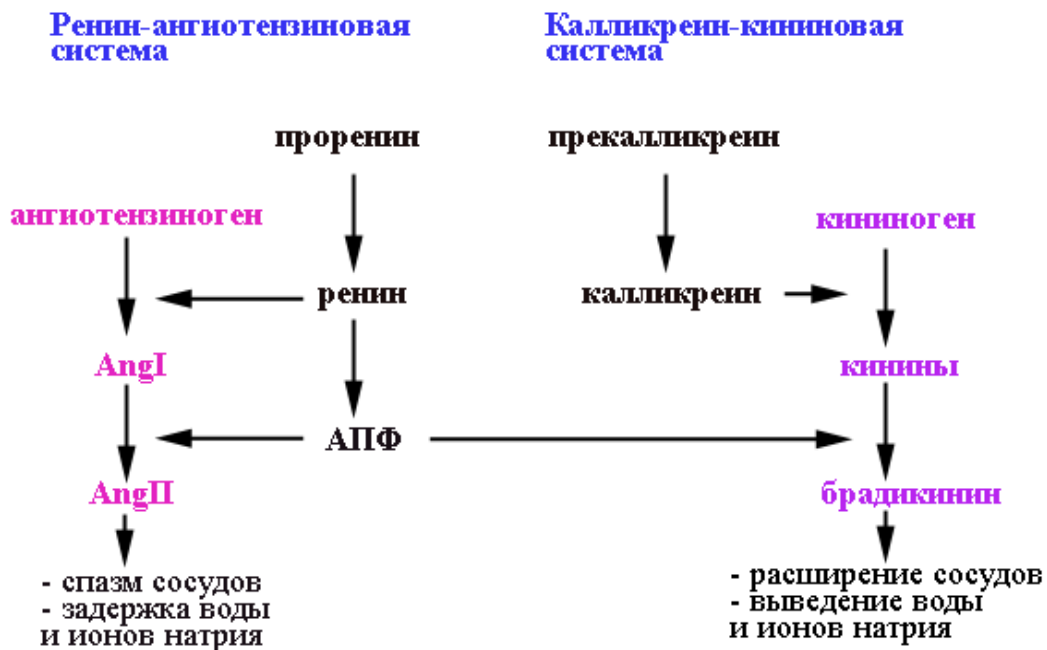


Рисунок 9. Функциональные связи между РААС и калликреин-кининовой системами. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Ангиотензин-превращающий фермент является общим для обеих систем, но выполняет разные роли: он превращает ангиотензин I в ангиотензин II и является основной инактивирующей кинин пептидазой (Liu *et al.*, 1997).

ККС известна как протеолитическая система, участвующая в регуляции многих физиологических функций организма (Wonnner *et al.*, 1990). Под действием калликреина из кининогена выщепляются биологически активные пептиды-кинины, включая брадикинин, который является стимулятором

высвобождения оксида азота, эндотелий–зависимого фактора гиперполяризации и простаглицлина, обладающих сосудорасширяющим действием. Считается, что брадикинин обладает кардиопротективным влиянием (Unger & Li, 2004).

1.10. Роль стрессирующих воздействий при развитии гипертонии

При краткосрочном стрессовом воздействии эффекты активации обеих систем (симпатической нервной системы и ГГНС) являются адаптивными, и обратимыми. Однако, хронические стрессовые воздействия приводят к постепенному снижению способности организма к адаптации, в результате чего нарушается регуляция деятельности органов и повышается вероятность развития патологических состояний (Крыжановский, 2002; Николаев *и др.*, 2012).

Важная роль стрессовых воздействий на развитие гипертонии известна давно (Boone, 1991). Повышение симпатической активности стимулирует патогенез и прогрессирование повреждения органов-мишеней при гипертонии (Li *et al.*, 2015). Развитие гипертонии часто сопровождается такими процессами как гипертрофия/гиперплазия органов, ремоделирование сосудов. Основными органами-мишенями при гипертонии являются мозг, почки и сердечно-сосудистая система (Hamet *et al.*, 1995; Mensah *et al.*, 2002).

Активация симпатической нервной системы в условиях кратковременного стресса оказывает влияние не только на регуляцию сердечно-сосудистой системы и уровень АД, но также имеет эффекты на функционирование почти всех внутренних органов (Рисунок 10).

Такая многофакторная реакция организма на кратковременно изменяющиеся условия среды рассматривается некоторыми авторами как подготовка к защите организма в условиях кратковременного стресса. Например, увеличение сердечного выброса и повышение АД являются необходимыми при усиленной мышечной нагрузке в условиях опасности (т.е. в ситуации, когда необходимо убежать или защищаться), а повышение концентрации сахара в крови и развитие инсулинорезистентности в такой

ситуации необходимо для обеспечения мозга глюкозой. Эти реакции могли быть эволюционно закреплены, так как давали преимущество для выживания (Julius, 1995).



Рисунок 10. Эффекты активации симпатической нервной системы на функционирование органов в условиях кратковременного стресса

Развитие АГ рассматривают как проявление срыва адаптации в условиях нарушения механизмов регуляции АД (Кобалава *и др.*, 2009). Основными патогенетическими механизмами развития АГ служат гиперфункция симпатической нервной системы и активация и/или дисбаланс РААС. Дисбаланс этих систем приводит к функциональным и структурным последствиям.

Основными функциональными последствиями являются дисфункция эндотелия, изменение функции клеточных мембран, нарушение функции почек (задержка ионов натрия и воды, гломерулярная гиперфилтрация), инсулинорезистентность, констрикция сосудов. К основным структурным последствиям относят ремоделирование сердечно-сосудистой системы и специфических органов-мишеней (гипертрофия сосудистой стенки и миокарда, уменьшение числа нефронов, и фильтрационной поверхности почек, разрежение микрососудистого русла. При эндотелиальной дисфункции происходит пролиферация гладкомышечных клеток сосудов и

наработка коллагена, что приводит к ремоделированию сосудов. Следствием ремоделирования сосудов является стабилизация АД (Кобалава *и др.*, 2009).

Современное понимание патогенеза АД строится на представлении об АД как о мультифакторном полигенном заболевании, являющемся следствием взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды, с возможными изменениями ведущей роли того или иного патогенетического механизма с возрастом.

1.11. Генетические модели артериальной гипертензии млекопитающих

Поскольку этиология гипертензивной болезни до конца неизвестна и в большинстве случаев является многофакторной, использование экспериментальных моделей животных предоставляет ценную возможность изучения многих аспектов заболевания, которые включают этиологию, патофизиологию, осложнения и терапию, позволяют получить полезную информацию о причинах и динамике развития заболевания (Dornas & Silva, 2011; Rapp, 2000).

Часто для изучения механизмов повышения уровня АД используют модели экспериментально индуцированной гипертензии. Одними из первых таких моделей были почечные модели гипертензии, получаемые в результате экспериментальной ишемии почечных артерий: модель 2К1С (two kidney one-clip hypertension), 2К2С (two kidney two-clip hypertension) и 1К1С (one kidney one-clip hypertension) (Goldblatt *et al.*, 1934).

Для изучения транзиторного повышения уровня АД используют воздействие ангиотензина II (Yoshimoto *et al.*, 2010), инъекции АКТГ, и кортикостерона (Lou *et al.*, 2001). Развитие нейрогенной формы гипертензии получают в результате повреждения функции почек при инъекции фенола (Campese, 2003). Экспериментально индуцированную гипертензию моделируют и с помощью различных типов стресса, таких как психосоциальный (Henry, 1975) и иммобилизационный стресс (Bechtold *et al.*,

2009), шум (Tucker & Hunt, 1993), холод (Papanek *et al.*, 1991), индукция окислительного стресса (Vaziri *et al.*, 2000).

Особое внимание исследователи уделяли изучению механизмов развития гипертонии в условиях психосоциального стресса, так как именно этот тип стресса чаще всего встречается в популяции человека. В популяционных исследованиях на больших выборках отмечалось, что развитие гипертонии при социальном стрессе наблюдается только у некоторых людей (Cozier *et al.*, 2006; Fredrikson & Matthews, 1990), а иногда может зависеть от пола исследуемых добровольцев (Trudel *et al.*, 2010). Одним из ярких примеров острого психоэмоционального стресса является феномен гипертонии белого халата. Он рассматривается как нейро-эндокринный рефлекс обусловленный ожиданием измерения уровня АД и страхом того, что это измерение может выявить потенциальное развитие заболевания (Bloomfield & Park, 2017). Результаты мета-анализов и популяционных исследований гипертонии белого халата, также показали, что только некоторые подгруппы людей, имеющих гипертонию белого халата могут подвергаться повышенному риску развития АГ (Abolbashari, 2018).

Роль психосоциального стресса в развитии гипертонии широко изучали и с использованием экспериментальных животных, однако, как и в популяционных исследованиях, в экспериментах с животными не всегда удавалось получить стойкое повышение уровня АД (Harrap *et al.*, 1984; Henry *et al.*, 1993; Henry *et al.*, 1975; Nalivaiko, 2011).

Результаты этих исследований предполагают, что для формирования гипертензивного статуса стрессовое воздействие должно встретиться с организмом, генетически предрасположенным к гипертензивным реакциям. Это предположение о существовании генетической предрасположенности организма к развитию гипертонии было доказано появлением селекционных моделей гипертонической болезни. Ниже представлен краткий обзор наиболее широко используемых моделей крыс, полученных в результате селекции и

имеющих генетическую предрасположенность к развитию разных форм гипертонии.

1.11.1. **Линия генетически гипертензивных крыс GH (genetically hypertensive)** была создана в Новой Зеландии одной из первых (Smirk & Hall, 1958). Селекция проводилась без применения каких-либо диетических или средовых провокационных стимулов. Почти сразу после рождения уровень АД у этих крыс начинает повышаться и к возрасту 10-и недель составляет около 200 мм рт. ст. У этих крыс отмечаются нарушения почечного кровотока и повышение сосудистого сопротивления (Jones & Dowd, 1970; Ledingham & Laverty, 1998).

1.11.2. **Крысы линии SHR (spontaneously hypertensive rats) со спонтанно развивающейся гипертонией** были селектированы из стока крыс Wistar и инбредных нормотензивных крыс Wistar-Kyoto (WKY) (Okamoto & Aoki, 1963). Гипертензивный статус у крыс SHR проявляется спонтанно в возрасте 4-6-и недель. Эта линия крыс моделирует форму гипертонии, по своей патофизиологии напоминающую эссенциальную гипертонию человека (Yamori & Okamoto, 1974). На ранних стадиях развития гипертонии у крыс SHR наблюдается увеличенный сердечный выброс при нормальном периферическом сопротивлении сосудов. По мере развития гипертонии сердечный выброс нормализуется, но общее периферическое сопротивление увеличивается за счет гипертрофированных кровеносных сосудов (Smith & Hutchins, 1979). Крысы старше 6-и месяцев характеризуются прогрессирующей гипертрофией сердца (Engelmann *et al.*, 1987). Еще до достижения инбредного состояния крысы SHR были распространены по разным исследовательским лабораториям, что привело к появлению различных сублиний (Louis & Howes, 1990).

1.11.3. **Линия крыс SHRSP (stroke-prone spontaneously hypertensive rats) со спонтанной гипертонией и склонностью к инсульту** характеризуется спонтанно развивающимися цереброваскулярными нарушениями, такими как скудное кровоснабжение с характерным

рецидивирующим разветвлением длинных и крупных артерий, нарушение сосудистой проницаемости, ангионекрозы и образование микроаневризм (Okamoto *et al.*, 1975). Частота инсультов у крыс данной линии достигает 80% у самцов и 60% у самок (Yamori, 1989), поэтому модель широко используется для поиска методов предотвращения инсультов. Считается, что патогенез развития инсульта у крыс SHRSP сходен с клиническими проявлениями заболевания у человека (Henning *et al.*, 2010).

1.11.4. Линия Лионских гипертензивных крыс LH (Lyon hypertensive) была селектирована из стока крыс Sprague–Dawley (Dupont *et al.*, 1973). Одновременно с ней были получены линии LN (Lyon normotensive) и LL (Lyon low-blood-pressure), которые используются для сравнения при изучении физиологических и молекулярно-генетических механизмов развития гипертонии. Гипертония у крыс LH развивается спонтанно к возрасту 8-и недель. В отличие от GH и SHR крысы LH характеризуются повышенным весом тела по сравнению с контролем (Vincent *et al.*, 1984).

1.11.5. Линия крыс MHS (Milan hypertensive strain) Миланская гипертензивная линия была селектирована из аутбредного стока крыс Wistar по признаку спонтанно повышенного уровня АД (Bianchi *et al.*, 1974). Параллельно была селектирована линия MNS (Milan normotensive strain), которая используется как нормотензивный контроль. Взрослые крысы MHS отличаются от MNS увеличением относительного веса левого желудочка сердца, увеличением относительного веса надпочечников, и снижением числа гломерул и относительного веса почек. Гипертония у крыс MHS не сопровождается гиперреактивностью симпатической нервной системы (Bianchi *et al.*, 1984).

1.11.6. Линия крыс FHH (fawn-hooded hypertensive) была получена изначально от скрещивания коричневых German-brown и белых крыс Lashley. Крысы FH имели аномалии тромбоцитов, что сопровождалось склонностью к кровотечению (Tschopp & Zucker, 1972), и гломерулярный склероз (Kreisberg & Karnovsky, 1978). Колония поддерживалась как аутбредная до середины

1980-х годов, после чего было обнаружено, что крысы характеризуются спонтанной гипертонией и имеют почечные поражения, приводящие к развитию протеинурии (Kuijpers & Gruys, 1984; Kuijpers *et al.*, 1986). Был проведен инбридинг и в результате селекции получены две сублинии - крысы FHH (fawn-hooded hypertensive), характеризующиеся прогрессирующей с возрастом гипертонией и протеинурией и крысы FHL (fawn-hooded low blood pressure) с отсутствием почечных повреждений (Verseput *et al.*, 1997).

1.11.7. Линия крыс PHR (Prague hypertensive rat) и контрольная нормотензивная линия PNR (Prague normotensive rat) были селектированы из стока крыс Wistar всего из одной родительской пары. Крысы PHR по сравнению с PNR характеризуются гипертрофией левого желудочка сердца и высоким периферическим сопротивлением сосудов, увеличенным весом почек и протеинурией. Авторы считают, что эта модель по своим параметрам сходна с характеристиками человеческой гипертонической болезни, и может быть особенно интересна при проведении кросс-трансплантационных исследований (Heller *et al.*, 1993).

Перечисленные выше линии гипертензивных крыс представляют собой генетические модели спонтанной гипертонии. Селекция нижеперечисленных гипертензивных линий крыс проводилась с учетом реакции уровня АД при воздействии различных стимулов, которые, как считается, могут быть причинами, провоцирующими повышение АД у человека.

1.11.8. Крысы DS (Dahl salt-sensitive) с соль-чувствительной гипертонией были селектированы из стока крыс Sprague–Dawley по признаку повышения уровня АД при содержании крыс на диете с высоким содержанием (8% NaCl) соли. Параллельно была проведена и селекция на устойчивость крыс к содержанию соли в диете и получены крысы DR (Dahl salt-resistant), способные поддерживать уровень АД в пределах нормы, находясь на высокосолевогой диете (Dahl *et al.*, 1962). Крысы DS и DR в течение многих лет оставались аутбредными, однако, позднее из них были получены инбредные линии SS/Jr с соль-чувствительной гипертонией и

SR/Jr, которые используются как нормотензивный контроль (Rapp & Dene, 1985). Крысы с соль-чувствительной гипертензией склонны к развитию гипертензивной нефропатии. У них наблюдаются нарушения структуры подоцитов, протеинурия и гломерулосклероз (Nagase *et al.*, 2006).

1.11.9. **Крысы линии SBH (Sabra hypertension prone rat strain or DOCA-salt sensitive hypertension)** характеризуются повышением уровня АД при воздействии дезоксикортикостерона, вводимого на фоне повышенного содержания хлористого натрия в пище. Параллельно была создана и резистентная к такому воздействию линия SBN. Эти линии характеризуются генетически детерминированными различиями в метаболизме катехоламинов (Ben-Ishay *et al.*, 1980). При воздействии 11-дезоксикортикостерон ацетата (DOCA) и высокосолевой диеты у этой модели крыс увеличение АД наблюдается на фоне многократного увеличения абсорбции натрия в почках. Получаемые эффекты сходны с гиперальдостеронизмом у людей (Garwitz & Jones, 1982; Ortiz & Garvin, 2001). Позже крысы из оригинальных колоний SBH и SBN были реинбредированы и получены сублинии SBH/y и SBN/y. Крысы SBH/y были охарактеризованы как имеющие генетически обусловленную повышенную экспрессию гена *Avp* (arginine vasopressin) в супраоптическом ядре гипоталамуса, что обуславливало повышенный базальный уровень синтеза вазопрессина и его секреции гипофизом, а также увеличение концентрации вазопрессина в плазме крови, что оказывало соответствующее влияние на концентрирующую функцию почек. В условиях водной депривации, либо в условиях солевой нагрузки (8% NaCl) уровень транскрипции гена *Avp* у крыс SBH/y достоверно увеличивался, чего не наблюдалось у контрольных крыс SBN/y (Yagil *et al.*, 1996).

1.11.10. **Линия крыс ИИСАГ с наследуемой индуцируемой стрессом АГ (ISIAH, inherited stress-induced arterial hypertension)** была создана в результате селекции аутбредных крыс Wistar на повышенную реакцию АД при действии эмоционального стресса. Эта работа была проведена профессором А.Л. Маркелем в ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. В процессе

проведения селекции уровень систолического АД измеряли на хвосте непрямым методом (tailcuff method), который является стандартным при работе с крысами. Для измерения базального уровня АД использовали эфирный наркоз (рауш-наркоз), чтобы исключить влияние процедуры измерения. Рауш-наркоз является кратковременным (5–6 мин), но позволяет провести несколько измерений АД у одной находящейся в «покое» крысы. Оценку изменения уровня АД при эмоциональном стрессе проводили спустя несколько дней. Стресс заключался в ограничении подвижности крысы в тесной клетке-цилиндре из проволочной сетки в течение получаса. Сразу после такого рестрикционного стресса, который можно классифицировать и как эмоциональный стресс, проводили несколько измерений АД, при этом крыс не наркотизировали. Соответственно, для каждой крысы получали характеристики как базального, так и индуцированного стрессом уровня АД.

Первоначальный план селекции предусматривал проведение отбора крыс по величине прироста уровня АД в условиях вышеописанного рестрикционного (эмоционального) стресса. При этом предполагалось, что базальный уровень АД у селектируемых крыс останется в пределах среднепопуляционного уровня. Первоначальный скрининг проводили в группе из 283 крыс Wistar, состоящей из самцов и самок, средний уровень базального АД которых составлял 118 мм рт. ст. Статистическая оценка уровня АД после рестрикционного стресса показала расширение и уплощение кривой распределения крыс по уровню АД. Средняя величина АД у них увеличилась до 127 мм рт. ст., а условная граница нормы (150 мм рт. ст.) была превышена у 54 крыс (19,1 %). Именно среди этих животных, продемонстрировавших повышенную стресс-чувствительность по величине АД, были выбраны 12 пар самцов и самок, которые были использованы в дальнейших скрещиваниях. Селекцию проводили в три этапа. На первом этапе селекции в течение 17 поколений избегали близкородственных скрещиваний. На втором этапе селекции на протяжении 13 поколений в скрещиваниях использовали особей из близкородственных семей. Третий

этап селекции (инбридинг) состоял из проведения братско-сестринских скрещиваний на протяжении 30 поколений (Маркель, 1985), что позволило получить высокоинбредную линию (Адаричев *и др.*, 1996), названную НИСАГ (наследуемая индуцируемая стрессом АГ). В англоязычной литературе линия имеет название ISIAH (inherited stress-induced arterial hypertension), под которым и зарегистрирована в базе Rat Genome Database, ID 2292168 (Markel, 1992; Markel *et al.*, 1999). Неожиданным эффектом селекции на величину прироста АД при стрессе стало повышение в процессе отбора также и базального уровня АД. Этот результат позволил предположить, что локусы, контролирующие величины базального и стресс-индуцированного уровней АД, должны быть сцеплены, либо частично сцеплены.

К настоящему времени после процедуры редеривации линия крыс НИСАГ получила SPF статус и содержится в SPF-виварии ИЦиГ СО РАН (Амстиславский *и др.*, 2013). Средние величины уровня АД у крыс НИСАГ составляют 165–175 мм рт. ст. в покое (базальный уровень АД) и 190–200 мм рт. ст. после воздействия рестрикционного (эмоционального) стресса. Линия крыс НИСАГ является моделью, которая позволяет проводить исследования, направленные на выяснение генетико-физиологических механизмов формирования гипертензивного состояния при повышенной чувствительности организма к рестрикционному (эмоциональному) стрессу.

Несмотря на то, что вышеперечисленные модели крыс были селектированы независимо друг от друга и в ряде случаев с использованием специфических критериев отбора, у них отмечаются некоторые общие черты развития гипертензии. Например, одной из таких черт является увеличение реабсорбции ионов натрия в почках. Но реализация этого процесса у каждой линии может иметь свои особенности. У крыс SHR увеличение абсорбции ионов натрия и воды по сравнению с контрольными крысами связывают со снижением чувствительности к дофамину, и повышенной чувствительностью к Ang II в проксимальной части нефрона. Крысы с соль-

чувствительной гипертонией имеют нарушения в сигналинге оксида азота и изменения в метаболизме арахидоновой кислоты, что ассоциировано с увеличением реабсорбции ионов натрия в толстом восходящем отделе петли Генле. У крыс с DOCA-соль чувствительной гипертонией, повышение уровня АД считается результатом гормонального дисбаланса, так как DOCA оказывает эффект сходный с альдостероном, что стимулирует реабсорбцию ионов натрия в собирательных трубках (Ortiz & Garvin, 2001). Крысы SS по сравнению с SR являются более чувствительными не только к количеству соли в диете, но также к деоксикортикостерону, к процедуре зажима почечной артерии, а также к психологическому стрессу (Rapp, 1984).

Таким образом, селекция крыс и получение моделей определенной формы гипертонии приводит к тому, что крысы различных моделей имеют как специфические, так и общие черты развития заболевания, и могут быть чувствительными к влиянию не только тех факторов, по которым прошел отбор, но и к другим факторам, провоцирующим повышение уровня АД.

Признано, что исследования, проводимые на модельных животных, являются важным этапом на пути раскрытия генетико-физиологических механизмов, лежащих в основе сложных комплексных заболеваний человека, к которым относится и гипертоническая болезнь (Altshuler *et al.*, 2008; Chakravarti, 2011; Frazer *et al.*, 2009; Lander, 2011). К настоящему времени проделаны обширные исследования на разных линиях крыс, которые воспроизводят различные формы АГ, что позволило получить новые представления о механизмах контроля АД. Эти работы важны при поиске новых молекулярных мишеней для коррекции патологических состояний. Многие гены-кандидаты, впервые идентифицированные на животных моделях, были далее изучены у людей, и, наоборот, гены-кандидаты, идентифицированные у людей при проведении геномных исследований, далее более подробно изучаются на моделях крыс.

Несмотря на то, что многие терапевтические вмешательства, успешно применяемые для лечения гипертонической болезни, были впервые

испытаны на экспериментальных моделях (Cowley, 2006), безусловно, существует понимание того, что механизмы развития гипертонии у человека и у животных, моделирующих гипертензивное состояние, могут различаться, и воздействие препаратов на моделях животных и результаты лечения в популяциях людей не всегда сопоставимы (Saavedra, 2009). Поэтому, для поиска терапевтических мишеней стараются находить общие звенья в механизмах развития заболевания не только у крыс, моделирующих различные формы гипертонии, но у разных видов млекопитающих. При изучении гипертонии этот подход возможен, так как существует мышьяная модель нейрогенной гипертонии.

1.11.11. Мыши, моделирующие нейрогенную форму гипертонии (Schlager mice)

Восемь линий мышей (LP/J, SJL/J, BALB/cJ, C57BL/6J, 129/J, CBA/J, RF/J, and BDP/J), имеющих различное происхождение, были использованы для получения группы гетерогенных животных, из которых провели селекцию на высокий и низкий уровень систолического АД. Селекция мышей проводилась по признаку уровня АД, который измеряли у ненаркотизированных животных, помещенных в небольшую по размерам клетку, смонтированную на термостатируемой платформе. Температура платформы поддерживалась при 37.5 °C. Уровень АД начинали измерять через несколько минут после ограничения подвижности животного (Schlager, 1974). В результате селекции были получены три линии: BPL/1J (low blood pressure), BPH/2J (high blood pressure) и BPN/3J (normal blood pressure) с низким, высоким и нормальным уровнем АД. Значительные изменения в концентрации норадреналина в структурах мозга крыс BPH/2J свидетельствовали о том, что в развитие у них гипертонии значительный вклад могут давать нейрогенные механизмы (Denogoy *et al.*, 1985). Позже было показано, что действительно гиперактивация симпатической нервной

системы является основным механизмом развития гипертонии у мышей PRN/2J (Davern *et al.*, 2009; Palma-Rigo *et al.*, 2011).

Считается, что острая нейрогенная гипертония может возникать в условиях сильной стимуляции симпатической нервной системы. перевозбуждение симпатической нервной системы, например, в случае волнения или сильной тревоги вызывает вазоконстрикцию периферических сосудов во всем организме, что создает состояние острой нейрогенной гипертонии. Поскольку развитие гипертонии, как правило, связано с активацией симпатической нервной системы, то можно ожидать, что селекционные модели крыс также могут иметь признаки нейрогенной гипертонии.

Среди линий крыс, которые были описаны выше, у крыс линии SHR были обнаружены признаки микрососудистого воспаления в области NTS ствола мозга (Waki *et al.*, 2008; Waki *et al.*, 2011) и увеличение количества супероксиданиона (O_2^-) в области RVLM (Tai *et al.*, 2005). Признаки окислительного стресса в областях RVLM и NTS ствола мозга были найдены и у крыс SHRSP (Hirooka, 2008). Эти наблюдения позволили авторам рассматривать линии крыс SHR и SHRSP как адекватные модели для изучения центральных механизмов нейрогенной формы гипертонии.

Как было описано выше, процессы селекции мышей, моделирующих нейрогенную форму гипертонии, и крыс НИСАГ были очень сходными, что позволяет предполагать возможное сходство механизмов, определяющих развитие гипертонии, у этих двух линий животных разных видов. Это возможное сходство механизмов может быть потенциально полезным при выявлении генов-кандидатов для диагностики или терапевтического воздействия при лечении нейрогенной формы гипертонии у человека.

1.12. Крысы линии НИСАГ

Как следует из вышеприведенного краткого описания существующих моделей животных, крысы линии НИСАГ, моделируя стресс-чувствительную форму гипертонии, являются одной из наиболее адекватных моделей АГ,

которая развивается у людей в условиях урбанизации и повышенного социального стресса. Линия крыс НИСАГ является естественным и признанным в мире дополнением к тому спектру экспериментальных моделей, которые в настоящее время исследуются с целью изучения генетической предрасположенности к развитию гипертонической болезни человека (Hamet *et al.*, 1998; Rapp, 2000).

Поскольку данная работа выполнялась с использованием крыс линии НИСАГ, мы более подробно остановимся на описании физиологических характеристик крыс данной линии и особенностях молекулярно-генетических механизмов, изученных нашими коллегами до начала выполнения настоящей диссертационной работы.

У крыс линии НИСАГ описаны многие характеристические черты, которые свойственны гипертонической болезни человека. К ним относятся как эндокринные изменения, связанные с повышением реактивности симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, так и специфические морфологические изменения периферических органов-мишеней (почек и сердца).

1.12.1. Функциональные различия ГГНС, симпатoadреналовой, РААС и других гормональных систем у крыс НИСАГ и контрольных нормотензивных крыс

С помощью спектроскопии ядерно-магнитного резонанса было изучено содержание возбуждающих (глутамин и глутамат) и тормозных (ГАМК и глицин) нейрометаболитов коры головного мозга и гипоталамуса у самцов крыс НИСАГ по сравнению с нормотензивными крысами Вистар в возрасте 2-х месяцев. Результаты анализа позволили предполагать сниженную возбудимость коры головного мозга и повышенную возбудимость гипоталамуса у гипертензивных крыс. Была показана положительная корреляция между содержанием возбуждающих нейрометаболитов и

уровнем среднего АД, что соответствует имеющимся представлениям об активации гипоталамуса у гипертензивных животных (Шевелев *и др.*, 2015).

У крыс НИСАГ в покое наблюдается повышенный по сравнению с контрольными нормотензивными крысами WAG уровень транскрипции гена *Pomc*, кодирующего проопиомеланокортин, в гипофизе и гена *Th*, кодирующего тирозин гидроксилазу, в надпочечниках. Содержание дофамина и норадреналина в надпочечниках крыс НИСАГ понижено, а содержание адреналина - повышено (Markel *et al.*, 2007; Маркель *и др.*, 2006). Одной из причин повышения концентрации адреналина может быть повышенная активность фенилэтанолламин-N-метилтрансферазы (фермент, превращающий норадреналин в адреналин) в надпочечниках крыс НИСАГ. Кроме того, показано повышение концентрации тиреоидных гормонов в крови крыс НИСАГ, что указывает на увеличение чувствительности тканей к катехоламинам. Также у крыс НИСАГ наблюдается снижение иммунореактивного инсулина, активация липолиза и нарушение толерантности к глюкозе (Шорин *и др.*, 1990а). Показано, что у крыс НИСАГ имеются все признаки, характеризующие развитие метаболического синдрома (Пивоварова *и др.*, 2011).

Показано, что адренкортикальные гормоны могут оказывать влияние на структуру и функции лимфоидных органов (тимус, лимфатические узлы, селезенка). Повышенный уровень кортикостерона в плазме крови крыс НИСАГ коррелирует со снижением относительных весов тимуса и селезенки и с увеличением лимфатических узлов (Шорин *и др.*, 1990b). Установлено, что у крыс линии НИСАГ общее количество тимоцитов меньше, чем у нормотензивных контрольных животных, что предполагает наличие «сцепленности» между устойчивой АГ у крыс НИСАГ и иммуносупрессией (Линин *и др.*, 2010).

Ряд данных указывает на наличие повышенной базальной активности центральной (мозговой) РААС у крыс НИСАГ (Klimov *et al.*, 2013; Дубинина *и др.*, 2016а). Это предположение подтверждается тем, что блокада

центральных звеньев РААС приводит к снижению уровня АД у крыс НИСАГ (Климов *и др.*, 2017). В почках, наоборот, у взрослых крыс НИСАГ РААС ингибирована (Amstislavsky *et al.*, 2006; Федосеева *и др.*, 2011). В плазме крови концентрация ренина и ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) у крыс НИСАГ не изменена, но активность АСЕ понижена, и концентрации Ang II и альдостерона также достоверно повышены по сравнению с контрольными нормотензивными крысами (Дубинина *и др.*, 2016а; Черкасова *и др.*, 2005). Учитывая вышесказанное и наличие повышенной секреторной активности коры надпочечников крыс НИСАГ (Антонов *и др.*, 2010), можно говорить о том, что находясь в покое, крысы НИСАГ, тем не менее, характеризуются повышенной функциональной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем (Markel *et al.*, 2007), а также некоторыми особенностями функционирования ряда других гормональных систем, связанных с проявлением гипертензивного статуса крыс НИСАГ.

1.12.2. Функциональная реактивность ГГНС и симпатoadреналовой систем при стрессе

Известно, что центральную роль, как в регуляции стресса, так и в патогенезе АГ играет нейроэндокринная система. Стрессовая реакция реализуется по двум основным нейроэндокринным путям: симпатoadреналовому и гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальному, а регуляция уровня АД тесно связана как с этими двумя системами, так и с функцией РААС, которая, в свою очередь, функционально связана с нейроэндокринной регуляцией.

В возрасте 3-х недель (предгипертензивный период) при сравнительном исследовании морфологии аденогипофиза у крыс НИСАГ и нормотензивных контрольных крыс WAG были обнаружены особенности ультраструктурной организации клеток, свидетельствующие об их функциональной активизации, что позволило предположить наличие повышенной реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы крыс НИСАГ, что

могло быть связано с естественным стрессом при переходе на самостоятельное питание (Бузуева *и др.*, 2011). У взрослых крыс в условиях рестрикционного стресса было показано значительное увеличение уровня транскрипции генов, кодирующих основные гормоны гипофизарно-адренокортикальной системы: CRH в гипоталамусе (Хворостова *и др.*, 2002) и POMC в гипофизе (Хворостова *и др.*, 2001). Кроме того, у крыс НИСАГ при стрессе показано достоверно большее по сравнению с контрольными крысами WAG увеличение секреции АКТГ гипофизом и кортикостерона корой надпочечника при разных видах стресса, включая социальный стресс (Markel *et al.*, 2007). У крыс НИСАГ по сравнению с WAG было показано повышение концентрации альдостерона в плазме крови, а также скорость секреции кортикостерона, 11-дегидрокортикостерона и деоксикортикостерона, измеренная в крови, оттекающей от надпочечниковой вены после ее канюлирования. Наблюдаемое у крыс НИСАГ снижение соотношения 11-дегидрокортикостерон/кортикостерон указывает на сниженную функциональную активность 11-бета-гидроксистероид дегидрогеназы (11-beta-HSD) второго типа, которая конвертирует кортикостерон в кортизон (Antonov *et al.*, 2016).

Следует обратить внимание еще и на тот факт, что у крыс НИСАГ был обнаружен усиленный эффект стресса на секрецию корой надпочечника основного минералокортикоида – альдостерона (Антонов *и др.*, 2011). Известно, что основным стимулятором секреции альдостерона является Ang II, короткий пептид, синтезируемый при активации РААС.

Кроме того, у крыс НИСАГ имеется повышенная чувствительность пути биосинтеза альдостерона к мобилизуемому при стрессе АКТГ. Реакция, как альдостерона, так и кортикостерона на экзогенный АКТГ, вводимый крысам с дексаметазоновой блокадой эндогенного АКТГ, оказалась достоверно выше у гипертензивных крыс НИСАГ по сравнению с нормотензивными крысами (Antonov *et al.*, 2016).

Таким образом, крысы линии НИСАГ характеризуются генетически детерминированной повышенной функциональной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем, и развивающаяся у них стресс-зависимая гипертензия связана с повышенной чувствительностью основных эндокринных звеньев, участвующих в организации стресс-реакции (Markel *et al.*, 2007). При этом ключевую роль при развитии стресс-чувствительной гипертензии крыс НИСАГ могут играть гормоны, секретируемые надпочечником (Antonov *et al.*, 2016).

1.12.3. Морфологические и функциональные изменения в периферических органах-мишенях, связанные с развитием гипертензивного состояния крыс НИСАГ

1.12.3.1. Надпочечник

Изучение морфометрических показателей надпочечников крыс НИСАГ по сравнению с Вистар показало множественные достоверные различия, такие как увеличение относительной массы надпочечников и увеличение объема коры надпочечников. Было отмечено увеличение объемов клубочковой и пучковой зон коры надпочечников у крыс НИСАГ. Клубочковая зона коры надпочечников была охарактеризована увеличенным объемом адренокортикоцитов, а также увеличением относительного объема митохондрий и липидных капель (Якобсон *и др.*, 2004). В сетчатой зоне коры надпочечников наблюдаются признаки гипотрофических изменений при развитии гипертензии у крыс НИСАГ (Бузуева *и др.*, 2008). У взрослых крыс НИСАГ было показано, что объем мозгового вещества надпочечников увеличен более чем в три раза (Якобсон *и др.*, 2004) и имеет выраженные признаки гиперплазии (Бузуева *и др.*, 2006). В хромоаффинных клетках крыс НИСАГ по сравнению с контрольными крысами WAG был найден дисбаланс в биогенезе хромогранина А и катехоламинов, что указывает на наличие устойчивой активизации симпатoadреналового звена и более высокой чувствительности крыс НИСАГ к стрессу (Бузуева *и др.*, 2012).

1.12.3.2. Сердце

У крыс НИСАГ выявлены многочисленные морфометрические изменения сердца. В предгипертензивный период развития (на первом месяце жизни) у крысят НИСАГ при проведении ультраструктурного изучения кардиомиоцитов правого предсердия были показаны изменения в качественном составе секреторных гранул, что указывает на повышенную продукцию и секрецию натрийуретических пептидов (Коростышевская *и др.*, 2012). Структурно-функциональные особенности миоэндокринных клеток, свидетельствующие о повышенном уровне активности синтеза и секреции натрийуретических пептидов, сохраняются у крыс НИСАГ в течение всего онтогенеза (Коростышевская & Максимов, 2013; Максимов *и др.*, 2013). Медикаментозное (с помощью лозартана, являющегося блокатором рецепторов AngII первого типа) снижение уровня АД у крыс НИСАГ приводит к скоррелированному снижению секреторной активности миоэндокринных клеток правого предсердия (Максимов *и др.*, 2014). Результаты этих исследований предполагают, что наблюдаемые изменения секреторной активности в предсердных кардиомиоцитах предшествует развитию гипертензивного статуса крыс НИСАГ. В период раннего постнатального онтогенеза у крыс НИСАГ были описаны специфические морфометрические признаки, такие как апико-базальная неоднородность увеличения толщины стенок желудочков и межжелудочковой перегородки, свидетельствующие о формировании структурного ремоделирования миокарда желудочков (Суслонина *и др.*, 2016), а к возрасту 2-х месяцев были отмечены признаки гипертрофии левого желудочка сердца, что было подтверждено как результатами электрокардиографических исследований, так и морфометрическим анализом (Якобсон *и др.*, 2004). Были отмечены такие параметры как увеличение диаметра кардиомиоцитов, утолщение миофибрилл, увеличение их относительного объема, увеличение числа митохондрий и усиление капилляризации (Шмерлинг *и др.*, 2005).

Функцию сердечной деятельности у крыс НИСАГ изучали и с помощью измерения кардиоэлектрического поля на поверхности тела крыс с использованием синхронной регистрации кардиоэлектрических потенциалов. Распространение волны возбуждения по эпикарду предсердий показало наличие деполяризации эпикарда предсердий в области устьев легочных вен у крыс НИСАГ (Смирнова *и др.*, 2014).

С помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени было показано увеличение экспрессии гена, кодирующего альфа1А-адренорецепторы в миокарде крыс НИСАГ (Рязанова, 2012), что указывает на наличие повышенной симпатической стимуляции органа и может вносить вклад в развитие и поддержание гипертензивного статуса крыс НИСАГ.

1.12.3.3. Почки

По данным электронно-микроскопического анализа коркового вещества почек у взрослых крыс НИСАГ по сравнению с контрольными нормотензивными животными наблюдается увеличение диаметра клубочков, относительного объема мезангия и вещества базальных мембран, утолщение базальной мембраны и увеличение длины контактов подоцитов с базальными мембранами, а также снижение относительного объема эндотелиоцитов. Резкое сужение клубочковых капилляров, либо, наоборот, их значительное расширение в совокупности с другими признаками указывает на нарушение гемоциркуляции в капиллярных клубочках и на повышение функциональной нагрузки на фильтрационный барьер (Лазарев *и др.*, 2002; Шмерлинг *и др.*, 2001). Предполагается, что функциональное напряжение подоцитов направлено на компенсацию имеющихся микроциркуляторных нарушений. Совокупность наблюдаемых в корковом веществе почек взрослых крыс НИСАГ структурных изменений часто описывают как начальные проявления гломерулосклероза (Шмерлинг *и др.*, 2001; Якобсон *и др.*, 2004). В мозговом веществе почек у крыс НИСАГ также предполагается наличие начальных признаков склерозирования. Отмечается увеличение численной плотности и размеров реномедуллярных интерстициальных клеток, а также объемной

доли секреторных гранул в этих клетках, что предполагает усиление их функциональной активности. Отмечается также увеличение численной плотности кровеносных сосудов и утолщение их базальных мембран. Кроме того, в мозговом веществе почек крыс НИСАГ показана большая выраженность соединительной ткани с увеличенным количеством в ней коллагеновых волокон (Филюшина *и др.*, 2013).

У крыс НИСАГ наблюдаются не только морфометрические, но и функциональные изменения почек, влияющие, в первую очередь, на изменения водно-солевого баланса. У крыс НИСАГ найдено двукратное повышение концентрации ионов натрия в соединительной ткани, а также небольшое, но достоверное увеличение этого показателя в плазме крови (Федосеева *и др.*, 2011). Известно, что повышение реабсорбции ионов натрия может быть результатом повышенной симпатической активации почки (DiVona, 2013). Выше мы уже писали о том, что у крыс НИСАГ повышена активность симпатoadреналовой системы (Markel *et al.*, 2007). Об усилении симпатической стимуляции почек свидетельствуют и данные измерения уровня транскрипции генов адренорецепторов, показавшие повышенный уровень транскрипции гена альфа1А-адренорецептора и сниженный уровень транскрипции гена альфа2А-адренорецептора в почках крыс НИСАГ по сравнению с WAG (Рязанова, 2012). В почках крыс НИСАГ по сравнению с WAG показано повышение активности фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (Черкасова, 2006), который осуществляя взаимопревращение кортикостерона и 11-дегидрокортикостерона у крыс регулирует уровень активных глюкокортикоидов в ткани. В условиях изоосмотической нагрузки 0.9%-ным раствором хлорида натрия было показано подавление реабсорбции ионов натрия в почечных канальцах крыс НИСАГ и ускоренный натрийурез по сравнению с нормотензивными крысами (Дубинина *и др.*, 2016b).

При изучении уровня транскрипции генов РААС в почках крыс НИСАГ по сравнению с контрольными крысами WAG были получены факты,

косвенно указывающие на возможность изменения почечной системы синтеза оксида азота (Федосеева *и др.*, 2011), что предполагает изменения сосудистого сопротивления и кровотока в почках крыс НИСАГ. Эти предположения хорошо согласуются с результатами магнитно-резонансной ангиографии, которые показали повышение сосудистого сопротивления в сосудистых бассейнах брюшной аорты и почечных артерий, а также снижение почечной фракции суммарного кровотока у гипертензивных крыс линии НИСАГ по сравнению с контрольными крысами (Seryapina *et al.*, 2016). Снижение биодоступности оксида азота было также найдено и в плазме крови крыс НИСАГ по сравнению с нормотензивным контролем (Bobko *et al.*, 2005), что предполагает участие этого механизма в увеличении вазоконстрикции и развитии гипертонии у крыс НИСАГ.

1.13. QTL (Quantitative Trait Locus) анализ

Для получения цельной картины генетического контроля полигенных признаков, наиболее информативными являются исследования, проведенные с использованием полногеномных методов анализа. Одним из таких подходов является QTL анализ, позволяющий определять генетические локусы, ассоциированные с фенотипическими особенностями проявления полигенных признаков.

1.13.1. Микросателлитные маркеры

Большинство физиологических признаков характеризуются как количественные признаки, т.е. демонстрирующие непрерывную вариабельность (или континуальную изменчивость), при которой в популяции встречаются варианты проявления признака от минимально возможного значения до максимального. Наследование количественных признаков является полигенным, т.е. результатом влияния двух и более генетических факторов на проявление признака. Методы определения генетических локусов, ассоциированных с проявлением полигенных (количественных признаков), стали активно развиваться вместе с появлением молекулярно-генетических подходов, позволяющих создать генетические

карты полиморфных ДНК маркеров. Для проведения QTL анализа широко используются микросателлитные маркеры, которые представляют собой короткие (моно-, ди-, три- или тетрануклеотидные) tandemно повторяющиеся последовательности. Такие последовательности очень многочисленны и разбросаны по всему геному эукариот. Они высокополиморфны в отношении длины и легко генотипируются с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), что позволяет успешно их использовать в качестве маркеров при выполнении QTL анализа (Rapp, 2000).

Создание и использование генетических карт полиморфных ДНК маркеров явилось мощным инструментом для изучения генетической основы variability количественных признаков. Этот инструмент широко применяется в работах, направленных на идентификацию генетических факторов риска и получение обоснованного прогноза о генетической предрасположенности к социально значимым заболеваниям человека, и, соответственно, является полезным для разработки новых стратегий профилактики и лечения.

1.13.2. Определение генетических локусов количественных признаков (QTLs)

Проведение QTL анализа основано на генетических принципах мейотической рекомбинации и свободной сегрегации аллелей. Микросателлитные маркеры наследуются как простые Менделевские признаки. Соответственно, в популяции животных гибридов второго поколения F_2 (или бэкроссов) маркер, тесно сцепленный с искомым генетическим локусом, остается ассоциированным с изучаемым признаком. А в случае, если маркер не сцеплен с искомым QTL, он сегрегирует независимо от целевого локуса, и при этом статистически достоверной ассоциации данного маркера с признаком, например, с повышенным уровнем АД не наблюдается.

Выполнение QTL анализа с использованием большого числа полиморфных микросателлитных маркеров, случайным образом

распределенных по всем хромосомам, позволяет провести сканирование всего генома. Такую сеть проанализированных точек на геномной карте можно использовать для определения приблизительной локализации генов, сцепленных с использованными микросателлитными маркерами и вовлеченных в проявление изучаемого признака. Для этого был предложен способ картирования QTL с помощью метода максимального правдоподобия.

Картирование QTL с помощью метода максимального правдоподобия основано на интервальном картировании (*interval mapping*) с использованием EM алгоритма (*Expectation-maximization (EM) algorithm*), т.е. техники оценки максимального правдоподобия при наличии неизвестных (пропущенных, скрытых) переменных (Lander *et al.*, 1987). Картирование осуществляется, опираясь на набор сцепленных генетических маркеров с известными частотами рекомбинации, учитывая значения изучаемого признака для каждого индивидуума. Каждая итерация EM алгоритма состоит из двух шагов. Сначала (E-шаг т.е. *expectation*) вычисляют ожидаемое значение функции правдоподобия, рассматривая скрытые переменные как наблюдаемые. Затем (M-шаг, т.е. *maximization*) вычисляют оценку максимального правдоподобия, что увеличивает ожидаемое правдоподобие, которое вычисляется на E-шаге. Полученное значение далее используют снова для E-шага и т.д. до достижения сходимости результатов. Такой подход с использованием метода фланкирующих маркеров и EM алгоритма позволяет определять критерий отношения правдоподобия (LOD балл), который представляет собой логарифм отношения вероятности присутствия QTL к вероятности его отсутствия в анализируемой точке генетической карты. LOD баллы рассчитываются во многих точках в интервале между маркерами и наносятся на график (LOD plot) в зависимости от положения на карте (Рисунок 11).

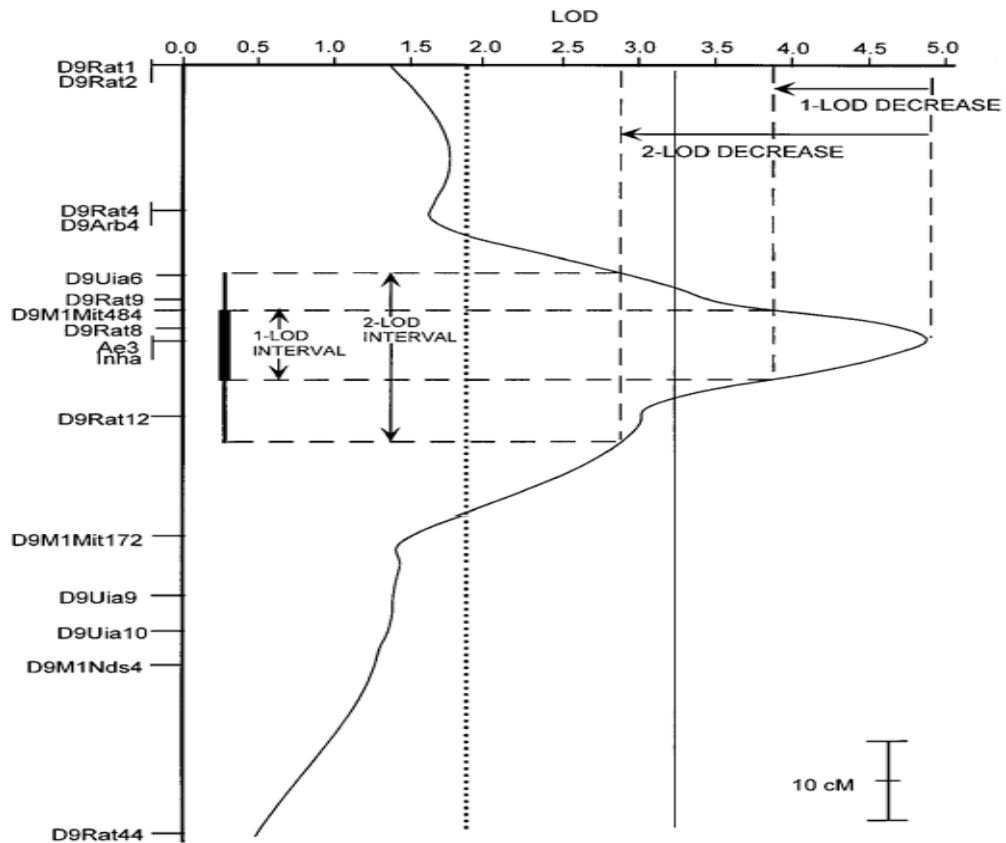


Рисунок 11. График распределения значений критерия отношения правдоподобия (LOD plot) для признака (уровень АД). Точечная линия указывает вероятный уровень статистической значимости сцепления, прямая линия указывает достоверный уровень статистической значимости сцепления. Пик графика указывает на наиболее вероятное местоположение QTL, а высота пика является мерой статистической значимости. Интервал, соответствующий фрагменту хромосомы при снижении LOD балла на единицу, дает 95% доверительный интервал, определяющий местоположение QTL. Для определения границ локусов, охарактеризованных низким эффектом на фенотип, рекомендуется оценивать доверительный интервал, снижая значение LOD балла на 2 единицы (Rapp, 2000).

Анализ сцепления при сканировании генома с использованием микросателлитных маркеров стал предпочтительным методом в работах, направленных на изучение генетической основы развития полигенных признаков, в том числе и гипертонии.

1.13.3. Картирование полигенных признаков у крыс, моделирующих различные формы артериальной гипертонии

Картирование локусов количественного признака (QTL анализ) проводится на группах животных, являющихся гибридами второго поколения (F_2) или бэкрессами, полученными в результате скрещивания линий

животных, имеющих контрастно проявляющиеся фенотипические признаки (James & Lindpaintner, 1997). Соответственно, для картирования, например, признака уровень АД проводят скрещивание крыс гипертензивных инбредных линий с крысами нормотензивных инбредных линий.

Определение QTLs, ассоциированных с повышенным уровнем АД было проведено с использованием различных линий гипертензивных крыс: SHR (Iwai & Inagami, 1992; Kovacs *et al.*, 1997; Samani *et al.*, 1993), SHRSP (Jacob *et al.*, 1991; Matsumoto *et al.*, 1996; Nara *et al.*, 1993), Dahl salt-sensitive rats (Deng *et al.*, 1994; Deng & Rapp, 1995; Garrett *et al.*, 1998; Gu *et al.*, 1996; Kato *et al.*, 1999; Moreno *et al.*, 2003), SBH rats (Yagil *et al.*, 1998), FH rats (Brown *et al.*, 1996), LH rats (Bilusic *et al.*, 2004). Эти работы выявили множество QTLs, ассоциированных с генетическим контролем повышенного уровня АД, что подтвердило полигенную природу гипертонии (Cowley, 2006; Rapp, 2000).

При проведении QTL анализа многие работы включали не только признак(и) АД, но и другие признаки, имеющие отношение к развитию гипертонии. В работе (Kovacs *et al.*, 1997) кроме признаков АД картировали несколько метаболических признаков, ассоциированных с развитием диабета, почечных функций и гипертонии. В работах (Garrett *et al.*, 1998; Gu *et al.*, 1996; Kato *et al.*, 1999) анализировали уровень АД, а также вес тела и абсолютный и относительный вес сердца. В работе (Brown *et al.*, 1996) кроме уровня АД в анализ были взяты несколько биохимических показателей, отражающих нарушения функции почек - уровень белка в моче, концентрация креатинина, альбумина и мочевины в плазме крови, скорость клубочковой фильтрации. В работе (Moreno *et al.*, 2003) проанализировали 96 признаков, для которых были найдены 126 QTLs, локализованных на 19 хромосомах. В работе (Bilusic *et al.*, 2004) анализировали 14 различных фенотипических признаков.

Таким образом, при картировании локусов количественных признаков, имеющих отношение к развитию гипертонии, кроме признаков АД было изучено значительное число признаков, сопутствующих развитию

гипертонии. Однако, во многих публикациях авторы отмечают, что локусы, ассоциированные с уровнем АД, далеко не всегда совпадают с локусами, ассоциированными с сопутствующими признаками. Было показано, что генетически обусловленная чувствительность крыс FN (fawn-hooded rat) к заболеваниям почек и гипертония находятся под независимым генетическим контролем (Brown *et al.*, 1996). В ряде работ сообщалось, что масса сердца и уровень АД у крыс SHR со спонтанной гипертонией могут контролироваться как общими, так и различными генетическими детерминантами (Grabowski *et al.*, 2013; Innes *et al.*, 1998; Zhang *et al.*, 1996; Zhang *et al.*, 1997). О существовании локусов с независимым генетическим контролем массы сердца и уровня АД сообщалось и при изучении генетически гипертензивных крыс GH (New Zealand genetically hypertensive rats) (Harris *et al.*, 1995). При изучении крыс SHRSP со спонтанной гипертонией и склонностью к инсультам, было показано, что локус на хромосоме 4 определяет генетическую склонность этих крыс к церебральному инсульту, но не сцеплен с гипертонией (Ikeda *et al.*, 1996). На хромосоме 5 у этих крыс был найден локус, ассоциированный с повышенной чувствительностью к экспериментально индуцированной очаговой церебральной ишемии, но не связанный с уровнем АД (Jeffs *et al.*, 1997).

Таким образом, обобщить результаты проведенных работ с использованием QTL анализа можно следующим образом: результаты картирования одного и того же признака могут различаться при использовании разных гипертензивных линий крыс (Garrett *et al.*, 2000; Toland *et al.*, 2008), а также зависят от пола (Harris *et al.*, 1995) (Moreno *et al.*, 2003) и от возраста животных (Garrett *et al.*, 2003; Kovacs *et al.*, 1998; Samani *et al.*, 1996; Zhang *et al.*, 1997). Кроме того, динамические изменения генетического контроля наблюдаются при адаптации к диетическим и фармакологическим воздействиям (Seda *et al.*, 2005). Тем не менее, локусы, ассоциированные с регуляцией АД у крыс, моделирующих разные формы гипертонии, могут служить полезными ориентирами для определения

соответствующих районов генома человека и выявления генетических детерминант гипертонической болезни у людей (Cowley, 2006).

Проведение QTL анализа рассматривалось как основа для дальнейших исследований генетической предрасположенности организма к развитию заболевания (гипертонии). Часто продолжением QTL анализа являлось создание конгенных линий/сублиний (Aneas *et al.*, 2009; Frantz *et al.*, 1998; Garrett *et al.*, 1998; Garrett & Rapp, 2002; Ishikawa *et al.*, 2008; Jiang *et al.*, 1997; Johnson *et al.*, 2009; Liska *et al.*, 2014; Lo *et al.*, 2002; Rapp *et al.*, 1998; Reza *et al.*, 2019; Saad *et al.*, 1999; St Lezin *et al.*, 1998; Toland *et al.*, 2008; Xiao *et al.*, 2011; Yagil *et al.*, 2003) или создание рекомбинантных инбредных линий (Pravenec *et al.*, 1995; Zicha *et al.*, 2014), а также было выполнено несколько работ по созданию консомных линий (Gilibert *et al.*, 2009; Grabowski *et al.*, 2013; Mattson *et al.*, 2008; Schulz *et al.*, 2012; Wendt *et al.*, 2007), что позволяло подтвердить присутствие QTL, а также уточнить (сузить) границы найденных ранее локусов. Некоторым группам исследователей в результате длительной по времени и очень трудоемкой работы по созданию серий конгенных линий/сублиний удавалось сузить границы QTL до геномных фрагментов длиной всего в несколько мегабаз (Joe *et al.*, 2003; Watanabe *et al.*, 2004; Xiao *et al.*, 2011). Однако, даже в этих случаях локус содержал до двух десятков генов-кандидатов. Соответственно, для определения генов-кандидатов требовались дополнительные методические подходы.

1.14. Анализ уровня транскрипционной активности генов

В экспериментальной биологии в последние 15 лет активно разрабатываются высокотехнологические методы, позволяющие максимально эффективно изучать изменения экспрессии генов в масштабах всего генома, что дает важный вклад в понимание генетической детерминации полигенных признаков, в том числе и гипертонии (Atanur *et al.*, 2010; Grayson *et al.*, 2007; Morley *et al.*, 2004). Данные сравнительного анализа транскриптомов в тканях экспериментальных и контрольных

животных позволяют понять, какие метаболические пути и биологические процессы вовлечены в развитие патологии.

Для количественной оценки уровня транскрипции генов (транскриптома) были разработаны различные технологии. Первым подходом для полногеномного профилирования экспрессии генов явился метод анализа уровня экспрессии генов на микроматрицах (микрочипах). Микроматрица представляет собой множество одноцепочечных ДНК-зондов, ковалентно пришитых к твердому основанию. ДНК-зонд - это последовательность нуклеотидов, специфичная для определенного гена. Каждый зонд расположен на строго определенном месте на микрочипе, что позволяет одновременно проводить анализ экспрессии многих генов на одном микрочипе и определять результаты измерения для каждого конкретного гена. Эта технология получила широкое признание экспериментаторов, так как позволяла проводить на одном микрочипе полногеномное профилирование экспрессии генов.

В литературе имеется несколько примеров работ по изучению транскриптомов с помощью микроматриц у модельных гипертензивных животных. С помощью этой технологии при анализе особенностей экспрессии генов у гипертензивных крыс SHR и LH, развитие гипертензии которых сопровождается гипертрофией левого желудочка сердца, удалось выявить набор потенциально важных генов, вовлеченных в сердечно-сосудистые заболевания (Cerutti *et al.*, 2006). В работе Liang M. (Liang *et al.*, 2008) у крыс линии DSS (Dahl salt-sensitive), характеризующихся соль-чувствительной АГ и альбуминурией, были выявлены гены почки, которые можно рассматривать как узловые мишени для создания новых препаратов для лечебного и профилактического воздействия при развитии соль-чувствительной гипертензии. В другой работе, проделанной на гипертензивных мышцах (Puig *et al.*, 2010), авторы с помощью микрочипов исследовали транскриптом миокарда, печени, аорты и почки. Были выявлены множественные метаболические пути, способные обеспечить формирование

гипертензивного статуса. В этом случае большой интерес представляло сравнение «гипертензивных» транскриптомов у животных разных видов (крысы, мыши) и человека. В работе Wesseling S. et al. (Wesseling *et al.*, 2009), проделанной на крысах со спонтанной гипертензией (линия SHR), было исследовано влияние терапии аргинином и антиоксидантами на изменение транскриптома почки. Японскими исследователями с помощью микроматриц была проведена серия работ по сравнительному изучению транскриптомов мозга (Yoshida *et al.*, 2014), надпочечников (Ashenagar *et al.*, 2010; Yamamoto *et al.*, 2013) и почек (Watanabe *et al.*, 2015) у двух гипертензивных линий крыс (SHR и SHRSP), а также у контрольных крыс WKY. Работа по анализу мозга и почек была проведена на крысах в предгипертензивном состоянии (в возрасте 3-х и 6-и недель), а надпочечники кроме того были проанализированы и у крыс в возрасте 9-и недель, что позволило сравнить изменения транскриптомов надпочечников в предгипертензивном состоянии и в период резкого подъема уровня АД. Эта серия работ помогла определить потенциальные гены-кандидаты и описать основные метаболические пути, вовлеченные в развитие гипертензии у крыс SHR и SHRSP.

Развитие технологий массового параллельного секвенирования и появление возможности секвенирования транскриптомов (метод RNA-Seq) стало следующим шагом в исследовании уровня транскрипционной активности генов (Mortazavi *et al.*, 2008). Этот метод пришел на смену анализу уровня экспрессии генов на микрочипах, так как имел несколько существенных преимуществ. В отличие от анализа экспрессии генов на микрочипах, RNA-Seq:

- не ограничивается обнаружением транскриптов, которые соответствуют известным геномным последовательностям;
- может выявлять местоположение границ экзон-интрон с точностью до одного нуклеотида и определять структуру сплайс-вариантов мРНК;
- может выявлять нуклеотидные замены в последовательностях мРНК;

- способен измерять уровень экспрессии генов в большем диапазоне (т.е. точно измерять уровень транскрипции генов, экспрессируемых на низких или очень высоких уровнях);

- показывает высокую степень воспроизводимости результатов, как для технических, так и для биологических повторов (Wang *et al.*, 2009b).

Принимая во внимание описанные выше преимущества, RNA-Seq оказался методом выбора многих исследователей. Возможность анализа транскриптомов с помощью технологий массового параллельного секвенирования значительно продвинула понимание экспрессии генов и их регуляции (Marguerat & Bahler, 2010). Секвенирование транскриптомов, широко используемое в настоящее время, показало высокую эффективность для решения проблем генетической детерминации полигенных признаков. Ярким примером может служить комплексная работа, проведенная с помощью RNA-Seq на 320 образцах из 11 органов обоих полов ювенильных, подростков, взрослых и старых крыс Fischer 344. Было найдено большое число транскриптов, характеризующихся различным уровнем экспрессии при анализе разных органов, возраста и пола животных и показано, что специфические для органов дифференциально экспрессирующиеся гены отражают известные функции этих органов (Yu *et al.*, 2014).

Крысы широко используются в качестве моделей для оценки химической токсичности, для понимания механизмов средовых воздействий, а также воздействий лекарственных препаратов. С помощью RNA-Seq было проведено профилирование транскриптома и выявлены дифференциально экспрессирующиеся гены в легких крыс Sprague-Dawley в условиях острой гипобарической гипоксии, что помогло понять молекулярные механизмы, связанные с прогрессирующим повреждением легких у экспериментальных животных по сравнению с контрольными (Sharma *et al.*, 2015).

В сообщении рабочей группы Heart, Lung, and Blood Institute подчеркивалась целесообразность исследования транскриптома и при различных гипертензивных состояниях (Cowley *et al.*, 2012). У мышей

методом RNA-Seq были изучены изменения транскриптома сердечной мышцы, определены биологические процессы и метаболические пути, связанные с развитием индуцированной AngII гипертонией (Li *et al.*, 2016).

С помощью RNA-Seq была проведена серия экспериментов по изучению изменения уровня транскрипции генов у взрослых самцов крыс с программируемой гипертонией, которая у них развивалась в результате того, что их матери в период беременности получали либо недостаточно калорийную диету, либо диету с высоким содержанием соли или сахаров, или подвергались некоторым другим воздействиям (Tain *et al.*, 2015a; Tain *et al.*, 2015b; Tain *et al.*, 2014).

У крыс с гипертонией, индуцированной высоким содержанием соли в диете исследовали изменения транскриптома в четырех тканях: в желудочке сердца и предсердии, а также в корковом и мозговом веществе почек. Были определены дифференциально экспрессирующиеся гены, проведена их функциональная аннотация, включая анализ биологических процессов и метаболических путей, что позволило определить основные молекулярные механизмы, вовлеченные в процессы повреждения сердца и почек при развитии соль-зависимой гипертонии (Xu *et al.*, 2018).

Изменения в структуре и функции микрососудов являются основой поражения органов при сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях. С помощью метода RNA-Seq были изучены изменения транскриптома микрососудистых перицитов головного мозга у крыс SHR со спонтанной гипертонией (Yuan *et al.*, 2018). Перициты – это отростчатые клетки соединительной ткани. Они входят в состав стенок мелких кровеносных сосудов, в том числе капилляров. Перициты обладают способностью к сокращению, регулируют капиллярный кровоток и стабильность эндотелиальных клеток. В результате RNA-Seq анализа в микрососудистых перицитах мозга крыс SHR по сравнению с крысами WKY были идентифицированы дифференциально экспрессирующиеся гены и сигнальные пути, вовлеченные в регуляцию капиллярного кровотока, что

явилось важным вкладом в изучение роли микрососудистых перicyтов головного мозга в развитие спонтанной гипертензии (Yuan *et al.*, 2018).

Среди причин развития гипертензии важная роль отводится нарушению функционирования симпатической нервной системы. Сравнительное профилирование транскрипции звездчатых ганглиев у нормотензивных и спонтанно гипертензивных линий крыс позволило идентифицировать транскрипты, которые могут оказывать влияние на функционирование симпатической системы у гипертензивных животных и, соответственно, являются перспективными мишенями для дальнейших исследований (Davis *et al.*, 2018). Были определены сигнальные пути, вовлеченные в симпатическую гиперактивацию при развитии спонтанной гипертензии у крыс SHR и показано, что аналогичные изменения происходят и в транскриптомах донорских образцов звездчатых ганглиев пациентов. Полученные результаты позволили предположить, что ключевые гены, связанные с нейротрансмиссией, у крыс и человека консервативны и могут быть использованы при разработке методов лечения симпатической гиперактивности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Bardsley *et al.*, 2018).

Таким образом, транскриптомные исследования продемонстрировали их важность для выяснения физиологических механизмов, метаболических путей и генов, участвующих во многих биологических процессах. Появление и использование методов высокопроизводительного секвенирования для анализа транскриптомов в норме и при развитии патологий с использованием методологического преимущества проведения молекулярного анализа в модельных организмах значительно расширяет возможности изучения функциональной геномики не только у экспериментальных животных, но и человека (Costa Ade & Franco, 2015; Guryev & Cuppen, 2009).

1.15. Секвенирование геномов модельных крыс для изучения молекулярно-генетических механизмов развития полигенных заболеваний

Развитие полигенных заболеваний, к которым относится и гипертония, может зависеть и от наличия в генотипе специфических генетических вариантов (однонуклеотидных замен, SNPs). Предполагается, что проявление многих полигенных признаков, в том числе уровень АД, может быть ассоциировано с определенным гаплотипом. На уровень экспрессии генов и проявление признаков могут оказывать эффект полиморфизмы, находящиеся как в кодируемых, так и в регуляторных областях генов (Freedman *et al.*, 2011). Несмотря на то, что установление эффекта конкретного генетического варианта на функцию кодируемого геном белка и фенотип очень сложно и требует дополнительных физиологических исследований, секвенирование геномов (и транскриптомов), выявляющее многочисленные SNPs, значительно ускоряет процесс установления ассоциаций между гаплотипом и фенотипическим признаком (Ivy & Bailey, 2014).

Секвенирование генома крыс SHR со спонтанной гипертонией позволило составить почти полный каталог различий в последовательностях геномной ДНК (однонуклеотидные замены, вставки и делеции) у крыс SHR по сравнению с референсным геномом, что рассматривается авторами в качестве отправной точки для наиболее полного выяснения на молекулярном уровне физиологических и патофизиологических различий между сравниваемыми гипертензивными и нормотензивными животными (Atanur *et al.*, 2010). Позже была проведена работа по секвенированию геномов 27 линий крыс, включая 11 линий и сублиний крыс, моделирующих разные формы гипертонии, диабет, и инсулинорезистентность, а также соответствующие контрольные линии крыс. Эта работа позволила выявить локусы, которые подвергались искусственному отбору и лежат в основе фенотипов различных заболеваний у этих линий лабораторных крыс. Анализ линия-специфических SNPs и структурных вариантов позволил

идентифицировать кластеры генов и метаболические пути, вовлеченные в транспорт катионов, синтез ангиотензина и регуляцию окислительного стресса при развитии фенотипов сердечно-сосудистых заболеваний у анализируемых линий крыс. Оказалось, что многие из найденных локусов, перекрываются с ранее описанными локусами для соответствующих признаков у людей, что указывает на наличие общих путей, лежащих в основе проявления сердечно-сосудистых заболеваний у крыс и человека (Atanur *et al.*, 2013). Позже эта работа была продолжена и значительно расширена, в результате чего был создан ресурс, способствующий функциональным исследованиям с использованием данных секвенирования геномов 40 инбредных линий и сублиний крыс (Hermsen *et al.*, 2015).

1.16. Интегративный геномно-транскриптомный подход для определения генов-кандидатов количественных признаков

Как было описано выше, метод картирования полигенных признаков с помощью QTL анализа позволяет определять генетические локусы, ассоциированные с фенотипическим проявлением изучаемых признаков. Однако, только по результатам QTL анализа выявление конкретных генов-кандидатов в QTL затруднено из-за значительной длины определяемых данным методом локусов (Rapp, 2000).

Одним из возможных решений данной проблемы является сравнение профилей экспрессии генов в образцах тканей экспериментальных и контрольных животных, что может привести к обнаружению генов-кандидатов, участвующих в патологических состояниях изучаемых клеток и систем (Romero *et al.*, 2007). Быстрое развитие технологий анализа транскрипционных профилей большого числа генов (анализ уровня экспрессии генов с помощью микрочипов, а позже и с помощью секвенирования транскриптомов) позволило использовать этот подход как еще одну стратегию для поиска генетической основы сложных заболеваний, включая гипертонию. Однако, как и в случае с генетическим картированием, данная технология в качестве отдельного подхода не дала желаемых

результатов, так как в тканях или органах сравниваемых экспериментальных и контрольных животных определяли очень большое число дифференциально экспрессирующихся генов, многие из которых не имели отношения к проявлению признаков изучаемой болезни. Поэтому было предложено использовать комплексный геномно-транскриптомный подход (Рисунок 12), основанный на предположении, что гены, экспрессирующиеся по-разному у контрольных и экспериментальных животных и картированные в ассоциированный с заболеванием локус (QTL), могут быть вовлечены в патофизиологию изучаемого заболевания (Yagil *et al.*, 2005).

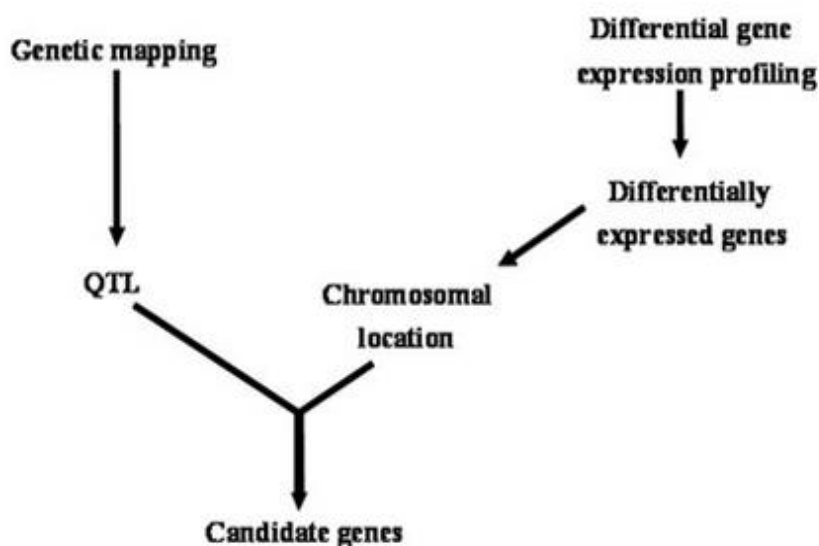


Рисунок 12. Алгоритм интеграции генетического картирования (QTL анализ) с полногеномным профилированием экспрессии генов (т.е. определением у родительских линий крыс дифференциальной экспрессии генов в органах, имеющих отношение к развитию заболевания), приводящий к обнаружению генов-кандидатов. Цит. по (Yagil *et al.*, 2005).

Преимущество этой стратегии состоящее в объединении возможностей двух подходов - генетическом картировании и дифференциальном профилировании экспрессии генов очень полезно при функциональном изучении генома, так как помогает получить информацию о функциональной значимости генов, различная экспрессия которых существенно изменяет характеристики фенотипа (Doerge, 2002; Kwitek-Black & Jacob, 2001). Использование интегративного подхода резко увеличивает вероятность

идентификации высокоприоритетных позиционных генов-кандидатов (positional candidate genes), которые способствуют проявлению изучаемого фенотипа, посредством их дифференциальной экспрессии (Hoffman & Tabakoff, 2005; Stylianou *et al.*, 2005; Wayne & McIntyre, 2002). Сильной стороной интегративного подхода является то, что он прост и понятен, относительно недорог и широко применим. Кроме того, этот подход не требует одновременного проведения QTL анализа и анализа дифференциальной экспрессии генов, и, соответственно, может быть применен к ранее полученным данным QTL анализа. Однако, при использовании этой стратегии следует учитывать то, что дифференциальный уровень экспрессии генов должен быть статистически достоверным и то, что гены должны быть дифференциально экспрессирующимися в органе или тканях, которые анализировались в QTL анализе (Hubner *et al.*, 2006).

Использование интегративного подхода дополняют и секвенированием последовательностей найденных в QTLs дифференциально экспрессирующихся (позиционных) генов-кандидатов и, соответственно, выявлением полиморфизмов в их последовательностях, что помогает приоритезировать гены, имеющие нуклеотидные замены, которые, например, могут влиять на функцию белка (Johnson *et al.*, 2009; Koh-Tan *et al.*, 2017; Liska *et al.*, 2014). Кроме того, проводится анализ баз данных и данных литературы, подтверждающих, что найденные позиционные гены-кандидаты могут быть причастны к регуляции уровня АД, развитию гипертонии или сопутствующих заболеваний (Di Nicolantonio *et al.*, 2006; Friese *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2007; Zheng *et al.*, 2009).

В результате созданная методология, используемая для определения позиционных генов-кандидатов, может быть описана следующим образом: (1) эксперимент по картированию QTL; (2) определение дифференциально экспрессирующихся генов между родительскими линиями, а также генов в последовательностях которых есть нуклеотидные замены, способные влиять на функцию белка; (3) идентификация позиционных генов-кандидатов,

расположенных в пределах доверительных интервалов найденных локусов; (4) фильтрация списка генов-кандидатов на основании анализа данных литературы, подтверждающих, что найденные гены-кандидаты могут быть причастны к развитию патологии (knowledge-driven filtering); (5) независимое подтверждение дифференциальной экспрессии генов-кандидатов с помощью ПЦР в реальном времени (qRT-PCR) и/или Northern и/или Western blot анализа (Verdugo *et al.*, 2010).

Далее предполагается проведение экспериментальной проверки причастности позиционных генов-кандидатов к развитию патологии. Этот шаг обычно является частью отдельного проекта, который следует за определением позиционных генов-кандидатов (Verdugo *et al.*, 2010). Опыт ряда работ по проведению экспериментальной проверки определения позиционных генов-кандидатов подтвердил успешность предложенных технологий.

Более ранние работы, направленные на изучение генетических основ гипертонии и выявление позиционных генов-кандидатов, выполнялись с помощью технологии измерения уровня транскрипции генов на микрочипах (Aitman *et al.*, 1999; Clemitson *et al.*, 2007; Garrett *et al.*, 2005; Iwai *et al.*, 2005; Jansen & Nap, 2001; Joe *et al.*, 2005; Johnson *et al.*, 2009; Liang *et al.*, 2008; McBride *et al.*, 2003; Yagil *et al.*, 2005) или с помощью ПЦР в реальном времени (Moreno *et al.*, 2011). Позже работы стали проводить с использованием технологии секвенирования транскриптомов (RNA-Seq анализ). В качестве примера можно привести работу (Cowley *et al.*, 2014), в которой на хромосоме 13 был определен район размером 1.37 Мб, ассоциированный с уровнем среднего АД у крыс SS, содержащихся на высокосолевого диете. Мозговое вещество почек крыс SS было проанализировано методом RNA-Seq с целью выявления генов, находящихся в QTL хромосомы 13, которые могли бы изменять метаболические пути и биологические процессы, опосредующие вклад этих генов в развитие гипертонии. Ни один из пяти выявленных в локусе генов не был ранее

ассоциирован с гипертонией, но один из них, *Rfwd2*, оказался ассоциированным с процессами, которые могут влиять на АД через изменение электрохимических градиентов Na^+ и K^+ и канальцевый транспорт Na^+ в почках, что позволило рассматривать данный ген как позиционный ген-кандидат в найденном локусе (Cowley *et al.*, 2014).

Успешный результат был получен и при изучении инсулинрезистентности крыс SHR со спонтанной гипертонией. Ген *Cd36* был определен как позиционный ген-кандидат в QTL, ассоциированном с резистентностью к инсулину. В последовательности данного гена у крыс SHR были определены множественные полиморфизмы, результатом которых оказалось почти полное отсутствие синтеза транслоказы жирных кислот (fatty acid translocase), кодируемой геном *Cd36*. У трансгенных мышей с повышенной экспрессией *Cd36* содержание липидов в крови снижалось, поэтому авторы сделали вывод о том, что дефицит экспрессии *Cd36* лежит в основе инсулинорезистентности, нарушении метаболизма жирных кислот и гипертриглицеридемии у крыс SHR и может играть важную роль в патогенезе синдромов резистентности к инсулину у человека (Aitman *et al.*, 1999; Pravenec *et al.*, 2008; Pravenec *et al.*, 2001). Позже с помощью SHR-*Cd36* трансгенных крыс было показано, что экспрессия *Cd36* играет важную роль в модулировании частоты и степени ишемической и реперфузионной желудочковой аритмии и размера инфаркта миокарда, вызванного окклюзией коронарной артерии и что эти эффекты могут зависеть от адренергической стимуляции (Neckar *et al.*, 2012).

В качестве другого примера можно привести результаты проверки роли позиционного гена-кандидата *Resp18* (регулируемого эндокринно-специфического белка-18), найденного в локусе на хромосоме 9 крысы при изучении генетического контроля заболеваний почек у крыс с соль-чувствительной гипертонией (Garrett *et al.*, 2005). Экспериментально полученная делеция в экзоне 3 гена *Resp18* у крыс Dahl SS/Msw привела к снижению уровня его экспрессии в тканях сердца и почек независимо от

количества соли в диете. Уровень как систолического, так и диастолического АД у мутантных по гену *Resp18* крыс был достоверно выше по сравнению с контрольными крысами при высокосолевой диете. Кроме того, у мутантных по гену *Resp18* крыс наблюдали более высокий уровень протеинурии и почечного фиброза. Эти результаты послужили доказательством того, что *Resp18* является геном, ассоциированным с развитием гипертонии и заболеваний почек у крыс с соль-чувствительной гипертонией (Kumarasamy *et al.*, 2018).

Еще одним успешным примером определения позиционного гена-кандидата с помощью интегративного подхода могут служить результаты работы (Joe *et al.*, 2005). Позиционный ген-кандидат гипертонии *Nr2f2* (nuclear receptor subfamily 2, group F, member 2) был определен в результате оценки уровня транскрипции генов с помощью технологии микрочипов и определения дифференциально экспрессирующихся генов-кандидатов в локусах, ассоциированных с уровнем АД у крыс SS, являющихся моделью соль-чувствительной гипертонии (Joe *et al.*, 2005). Позже результаты одного из наиболее масштабных GWAS анализов, проведенных Wellcome Trust Case-Control Consortium (WTCCC), показали, что ген *NR2F2* является несомненным приоритетным геном-кандидатом, ассоциированным с гипертонией человека (Browning & Browning, 2008). Были получены и экспериментальные доказательства того, что транскрипционный фактор *Nr2f2* вовлечен в регуляцию уровня АД. Крысы, несущие экспериментально полученную делецию из 15 оснований в экзоне 2 данного гена, имели сниженное систолическое и диастолическое давление, что ослабляло проявление гипертонии у соль-чувствительных крыс по сравнению с контрольными животными (Kumarasamy *et al.*, 2015).

С помощью объединения методов QTL анализа и определения дифференциально экспрессирующихся генов в локусе на хромосоме 1 крыс SHR со спонтанной гипертонией был идентифицирован ген *Spon1* (spondin 1) как новый позиционный ген-кандидат гипертонии (Clemitson *et al.*, 2007).

Позже было показано, что повышение уровня транскрипции гена *Spon1* в почках у крыс SHRSP со спонтанной гипертонией и склонностью к инсультам ассоциировано с увеличением уровня диастолического АД (Chen *et al.*, 2009). Эти результаты хорошо согласуются с результатами изучения ассоциации нуклеотидных полиморфизмов с гипертонией в популяционных исследованиях человека. В одной из популяций Китая у мужчин, имеющих в последовательности гена *SPON1* замену с.864A/G в гомозиготном состоянии, уровень диастолического АД был повышен, что подтверждает связь гена *SPON1* с увеличением риска развития гипертонии (Liu *et al.*, 2012).

Таким образом, применение технологии определения позиционных генов-кандидатов (т.е. дифференциально экспрессирующихся генов в QTLs) явилось успешным подходом для выявления новых генов, контролирующих уровень АД и причастных к развитию гипертонии. Роль генов, выявленных при изучении экспериментальных животных успешно подтверждается и в исследованиях, направленных на понимание генетических основ гипертонической болезни человека. Считается, что результаты, полученные на модельных животных, могут быть далее транслированы на геном человека с помощью методов сравнительной геномики (Stoll *et al.*, 2001).

1.17. Вспомогательный (intermediate) фенотип

Картирование (QTL анализ) многих физиологических признаков позволяет определять генетические районы, ассоциированные как с уровнем АД, так и с другими признаками, часто сопровождающими развитие гипертонической болезни. Однако, поиск генов-кандидатов для ряда фенотипических признаков является сложной задачей, так как для многих из признаков напрямую измерить уровень экспрессии генов не представляется возможным. Например, признак уровень АД относится именно к таким признакам. Поэтому для выявления позиционных генов-кандидатов АД авторы ряда работ просто анализировали уровень транскрипции генов в почках, предполагая, что именно почка является основным органом, определяющим развитие гипертензивного статуса у крыс SS с соль-

чувствительной гипертонией (Yagil *et al.*, 2005). Либо анализировали дифференциальный уровень транскрипции генов в надпочечниках крыс SHR и WKY, накладывая данные экспрессии в надпочечниках на QTL, ассоциированные с уровнем АД, описанные ранее для крыс гибридов, полученных с использованием крыс SHR (Friese *et al.*, 2011). Надпочечник в данном случае был выбран исходя из того, что он известен как орган, функции которого оказывают значительное влияние на развитие гипертонии, так как продукты его секреции, могут напрямую влиять на сердечно-сосудистую, эндокринную и симпатическую функцию (Friese *et al.*, 2011).

Однако, был предложен и более обоснованный (более корректный) подход для поиска генов-кандидатов, ассоциированных с уровнем АД, а также с другими признаками, для которых измерить уровень экспрессии генов напрямую не представляется возможным. Было введено понятие промежуточного (вспомогательного) фенотипа (*intermediate phenotype*) (Bilusic *et al.*, 2004; Moreno *et al.*, 2003; Ways *et al.*, 2007). В качестве промежуточных фенотипов рассматривали признаки, которые имеют отношение к проявлению изучаемого признака и картируются в те же генетические районы, что и сам признак (уровень АД). Считается, что использование вспомогательных фенотипов значительно повышает вероятность определения искомым генов и помогает находить гены с плейотропным эффектом на изучаемые признаки (Jacob & Kwitek, 2002). Определение положения таких функциональных блоков генетических районов, ассоциированных с изучаемым и другими признаками, имеющими отношение к изучаемому фенотипу, помогает сузить область поиска местоположения в геноме генов-кандидатов, контролирующего проявление соответствующих признаков (Moreno *et al.*, 2003). При выполнении такой работы важно понимать, что каждый QTL может быть генетически сложным и содержать несколько тесно сцепленных генов (Legare *et al.*, 2000), либо даже кластеры функционально связанных генов (Morel *et al.*, 2001), т.е. в локусе, общем для двух и более признаков, могут находиться гены с

плейотропным действием на эти признаки, либо тесно сцепленные гены, влияющие на каждый из признаков. Кроме того, некоторые из дифференциально экспрессирующихся генов в найденном QTL могут находиться там случайно. В таких случаях выбор генов-кандидатов среди дифференциально экспрессирующихся генов в QTL должен основываться на информации, доступной в научной литературе и базах данных об известных функциях найденных генов.

1.18. Заключение

Изучение молекулярно-генетических механизмов развития АГ является высоко актуальной социально значимой задачей. Ее решение затрудняется тем, что гипертония является многофакторным заболеванием, в изменчивость которого значительный вклад вносят как различные средовые влияния, так и многочисленные генетические факторы, модулирующие функции различных систем организма.

К основным причинам развития АГ относят нарушение в почках водно-электролитного баланса, повышение периферического сосудистого сопротивления, перевозбуждение центров симпатической нервной системы. Нейрогенная теория развития гипертонии, предполагающая, что ключевым фактором в развитии гипертонии является гиперактивация симпатической нервной системы, является одной из основных и в настоящее время. Однако, активное изучение механизмов развития гипертонии в последнее десятилетие показало, что различные механизмы, вовлеченные в развитие патологии, тесно связаны друг с другом.

Для изучения молекулярно-генетических механизмов развития гипертонической болезни широко используют инбредные линии крыс, моделирующие различные формы гипертонии. Использование животных моделей дает возможность исключить влияние средовых факторов и в эксперименте изучать различные аспекты заболевания, включая этиологию, патофизиологию и осложнения при испытаниях терапевтических воздействий. Некоторые линии моделируют спонтанно возникающую форму

гипертонической болезни, а некоторые - развитие гипертонии, индуцированной различными факторами, такими как высокая концентрация соли в диете, эмоциональный стресс, гормональные воздействия.

Большинство работ по изучению физиологических и молекулярно-генетических механизмов развития гипертонической болезни проводятся на линиях крыс со спонтанной гипертонией (SHR, spontaneously hypertensive rats) и с соль-чувствительной гипертонией (SS, salt sensitive hypertension). На основании результатов исследования молекулярно-генетических механизмов развития гипертонической болезни у этих и других гипертензивных линий, формируется понимание, что генетический контроль развития различных форм гипертонической болезни имеет как общие черты, так и специфические для каждой модели животных. Несмотря на прогресс в области изучения молекулярно-генетических механизмов развития АГ, существует недостаток информации о роли полиморфизмов и особенностях функционирования генов при различных сценариях развития патологии.

Одной из моделей АГ, которая наиболее адекватно моделирует гипертонию, развивающуюся у людей в условиях урбанизации и повышенного социального стресса, является линия крыс НИСАГ, моделирующая стресс-чувствительную форму АГ. Линия крыс НИСАГ была создана в Институте цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск) в результате селекции аутбредных крыс Wistar по признаку резкого повышения уровня АД при воздействии рестрикционного (мягкого эмоционального) стресса. Стресс заключался в ограничении подвижности крысы в тесной клетке-цилиндре из проволочной сетки в течение получаса. В условиях такого стресса уровень АД у крыс НИСАГ достоверно увеличивается, в то время как у нормотензивных контрольных крыс такой стресс не вызывает достоверных изменений уровня АД.

У крыс линии НИСАГ описаны многие характеристические черты, которые свойственны гипертонической болезни человека. К ним относятся как эндокринные изменения, связанные с повышением реактивности

симпатоадреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, так и специфические морфологические изменения периферических органов-мишеней (надпочечников, почек и сердца). Однако, информация, о молекулярно-генетических механизмах развития стресс-чувствительной формы гипертонии у крыс НИСАГ до выполнения настоящей работы была фрагментарной и базировалась на изучении экспрессии только некоторых генов, роль которых в развитии гипертонической болезни хорошо известна.

Систематическое полногеномное изучение особенностей генетического контроля полигенных признаков, в том числе и гипертонии, стало доступно только в последние два десятилетия, что связано с развитием технологии генетического картирования полигенных признаков (QTL, Quantitative Trait Locus анализ) и быстрым развитием и доступностью методов полногеномного профилирования уровня экспрессии генов.

Картирование полигенных признаков с помощью QTL (Quantitative Trait Locus) анализа позволяет определять генетические локусы, ассоциированные с фенотипическим проявлением изучаемых признаков. Сравнительное полногеномное профилирование уровня транскрипции генов с помощью секвенирования транскриптомов (RNA-Seq) в тканях/органах гипертензивных и контрольных нормотензивных животных позволяет выявлять дифференциально экспрессирующиеся гены в экспериментальных и контрольных образцах тканей, а также находить специфические для изучаемых линий нуклеотидные замены (SNPs). Данные о дифференциально экспрессирующихся генах помогают определить биологические процессы и метаболические пути, вовлеченные в развитие изучаемого патологического фенотипа.

Объединение результатов QTL и RNA-Seq анализов дает возможность выявить дифференциально экспрессирующиеся гены в QTL, являющиеся позиционными генами-кандидатами. Такой подход позволяет определять новые гены-кандидаты, вовлеченные в проявление изучаемого полигенного признака. При определении позиционных генов-кандидатов в QTL важно

понимать, что генетический локус (QTL) может быть общим для двух и более признаков, и в нем могут находиться как гены с плейотропным действием на эти признаки, так и тесно сцепленные гены, влияющие на каждый из признаков, кроме того, некоторые из дифференциально экспрессирующихся генов в найденном QTL могут не иметь отношения к регуляции проявления изучаемого признака. В таких случаях выбор позиционных генов-кандидатов среди дифференциально экспрессирующихся генов в QTL должен основываться на информации, доступной в научной литературе и базах данных об известных функциях найденных генов.

Результаты исследования молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе развития стресс-чувствительной формы АГ у крыс линии НИСАГ, полученные с использованием технологий, позволяющих провести полногеномные исследования, и легли в основу написания данной докторской диссертации.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Животные. В работе использовали гипертензивных крыс линии НИСАГ/Icgn (с Наследуемой Индуцируемой Стрессом Артериальной Гипертонией; в англоязычной литературе - ISIAN от слов Inherited Stress Induced Arterial Hypertension) и нормотензивных крыс линии WAG/GSto-Icgn (Wistar Albino Glaxo). Работа выполнена на базе Центра генетических ресурсов лабораторных животных ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия. Крыс содержали в стандартных условиях, воду и сбалансированный корм давали без ограничения. Эксперименты выполнялись в соответствии с Международными правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных и одобрены биоэтическим комитетом ИЦиГ СО РАН.

Измерение уровня АД проводили непрямым методом (tail-cuff method) с использованием оборудования фирмы Elema Schonender (Швеция) в одно и то же время суток. Базальный уровень АД измеряли у крыс, находящихся под кратковременным эфирным наркозом для предотвращения психологического стресса, вызываемого процедурой измерения. Стрессирование животных (рестрикционный стресс) проводили, помещая крысу в тесную проволочную клетку цилиндрической формы на 30 мин. Измерение уровня АД сразу после стрессирования проводили без использования наркоза.

2.2. QTL анализ.

Описание признаков, характеризующих межлинейные различия крыс гипертензивной линии НИСАГ и нормотензивной линии WAG представлено в Таблице 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика крыс линий НИСАГ и WAG и гибридов F₁ в возрасте 6-и месяцев

Признак	НИСАГ M ± m (n=10)	WAG M ± m (n=14)	F ₁ M ± m (n=14)
Систолическое АД в покое, мм.рт.ст.	175.0 ± 4.8*** xxx	135.0 ± 3.4	145.0 ± 4.5 xxx
Систолическое АД при стрессе, мм.рт.ст.	215.0 ± 5.9***	140.0 ± 5.1	169.3 ± 3.0
Вес тела, г	302.5 ± 4.5	310.4 ± 5.0	327.9 ± 20.7
Вес надпочечников, мг	52.9 ± 1.5 ***	43.4 ± 0.8	48.1 ± 1.4
Вес надпочечников/вес тела, мг/100г вт.	17.5 ± 0.5 ***	14.0 ± 0.3	15.8 ± 1.5
Вес почек, г	2.11 ± 0.03 ***	1.62 ± 0.03	1.04 ± 0.05
Вес почек/вес тела, г/100г вт.	0.70 ± 0.01 ***	0.52 ± 0.01	0.37 ± 0.05
Вес сердца, г	1.10 ± 0.02 *	1.01 ± 0.03	1.93 ± 0.10
Вес сердца/вес тела, г/100г вт.	0.36 ± 0.01 **	0.33 ± 0.01	0.60 ± 0.02
Концентрация кортикостерона в плазме крови в покое, мкг/100 мл	5.4 ± 1.64* xxx	1.4 ± 0.28 xxx	2.7 ± 0.6 xxx
Концентрация кортикостерона в плазме крови при стрессе, мкг/100 мл	32.1 ± 2.2	31.0 ± 0.8	32.7 ± 1.0
Прирост концентрации кортикостерона при воздействии стресса, мкг/100 мл	27.1 ± 2.28	29.6 ± 0.9	30.3 ± 1.3

* - p< 0.05 у крыс НИСАГ по сравнению с крысами WAG;

** - p< 0.01 у крыс НИСАГ по сравнению с крысами WAG;

*** - p< 0.001 у крыс НИСАГ по сравнению с крысами WAG;

xxx- p< 0.001 по сравнению со стрессом (Student's t-test).

Проведение QTL анализа было выполнено с использованием двух групп самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) разного возраста: 3-4-х месяцев (n=103) и 6-и месяцев (n=126). Схематическое описание скрещиваний для получения крыс гибридов F₂(НИСАГxWAG) представлено на Рисунке 13. Описание признаков самцов гибридов второго поколения F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев и 6-и месяцев, использованных в QTL анализе, представлено в Таблице 2.

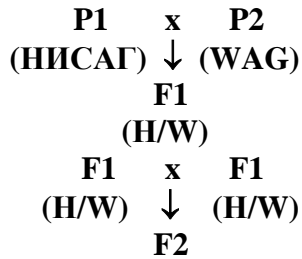


Рисунок 13. Схема получения крыс гибридов F₂(НИСАГxWAG).

Таблица 2. Сравнительный анализ признаков в двух группах самцов-гибридов F₂(НИСАГxWAG) разного возраста

Признак	F ₂ (3-4 мес.) M ± m (n=103)	F ₂ (6 мес.) M ± m (n=126)
Систолическое АД в покое, мм.рт.ст.	159.0±1.6** xxx	164.6 ± 1.6 ^{xx}
Систолическое АД при стрессе, мм.рт.ст.	190.9 ± 1.9***	172.4 ± 1.8
Прирост АД при стрессе, мм.рт.ст.	32.1 ± 2.0***	7.5 ± 1.9
Вес тела, г	253.3 ± 4.0***	297.0 ± 3.7
Вес надпочечников, мг	36.0 ± 0.5***	39.4 ± 0.5 ^{ΔΔΔ}
Вес надпочечников/вес тела, мг/100г вт.	14.5 ± 0.3**	13.4 ± 0.2
Вес почек, г	1.5 ± 0.02***	1.9 ± 0.03
Вес почек/вес тела, г/100г вт.	0.61 ± 0.01	0.63 ± 0.005
Вес сердца, г	0.95 ± 0.01***	1.09 ± 0.01
Вес сердца/вес тела, г/100г вт.	0.38 ± 0.005	0.37 ± 0.003
Вес селезенки, г	-	0.68± 0.016
Вес селезенки/вес тела, г/100г вт.	-	0.22 ± 0.005
Концентрация кортикостерона в плазме крови в покое, мкг/100 мл	3.3 ± 0.34** xxx	2.07 ± 0.2 ^{xxx}
Концентрация кортикостерона в плазме крови при стрессе, мкг/100 мл	31.8 ± 0.55***	25.3 ± 0.9 ^{ΔΔΔ}
Прирост концентрации кортикостерона при воздействии стресса, мкг/100 мл	28.4 ± 0.65***	23.4 ± 0.9

** - p < 0.01; *** - p < 0.001 при сравнении F₂ в возрасте 3-4-х мес. и F₂ в возрасте 6-и мес.; ^{xx} - p < 0.01; ^{xxx} - p < 0.001 по сравнению со стрессом; ^{ΔΔΔ} - p < 0.001 по сравнению с WAG (Таблица 1) (Student's t-test).

Измерения признаков, находящиеся за пределами значения среднего арифметического плюс-минус 3 сигмы, отбрасывали. Для снижения асимметрии и эксцесса (skewness and kurtosis) в распределениях значений ряда признаков была проведена трансформация признаков с использованием натурального логарифма (ln). Полученные характеристики распределения признаков (асимметрии и эксцесса) приведены в Таблице 3.

Таблица 3. Характеристики распределения признаков в группах крыс F₂(НИСАГxWAG)

Признак	F ₂ (3-4 мес.)			F ₂ (6 мес.)		
	n	Skewness	Kurtosis	n	Skewness	Kurtosis
Систолическое АД в покое	102	0.004	0.116	125	0.214	0.552
Систолическое АД при стрессе	102	0.627	0.586	122	0.143	0.584
Прирост АД при стрессе	102	0.125	-0.208	122	0.125	0.281
Вес тела	101	0.217	0.226	126	-0.180	-0.421
Вес надпочечников	103	0.264	0.711	126	-0.166	-0.440
Ln_ Вес надпочечников/вес тела	100	0.446	-0.014	126	0.034	0.089
Вес почек	102	0.436	0.403	125	-0.039	-0.307
Ln_ Вес почек/вес тела	102	0.399	0.352	125	0.029	0.014
Вес сердца	101	0.033	0.347	126	-0.248	0.010
Ln_ Вес сердца/вес тела	101	-0.306	0.251	126	0.294	-0.428
Вес селезенки		-	-	101	0.613	0.503
Ln_ Вес селезенки/вес тела		-	-	101	0.621	0.475
Ln_ Конц. кортикостерона в плазме крови в покое	101	0.229	-0.326	126	1.045	0.249
Ln_ Конц. кортикостерона в плазме крови при стрессе	103	0.481	0.957	124	0.222	-0.597
Прирост конц. кортикостерона при воздействии стресса	101	-0.170	-0.475	123	0.916	0.273

2.2.1. Генотипирование.

Геномную ДНК выделяли из ткани печени с использованием протеиназы К и фенольной экстракции по стандартной методике (Sambrook *et al.*, 1989). Далее ДНК переосаждали и растворяли в деионизированной воде.

Определение межлинейных различий длин микросателлитных повторов проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Схематическая иллюстрация определения межлинейной разницы длин микросателлитного повтора у двух линий крыс показана на Рисунке 14.

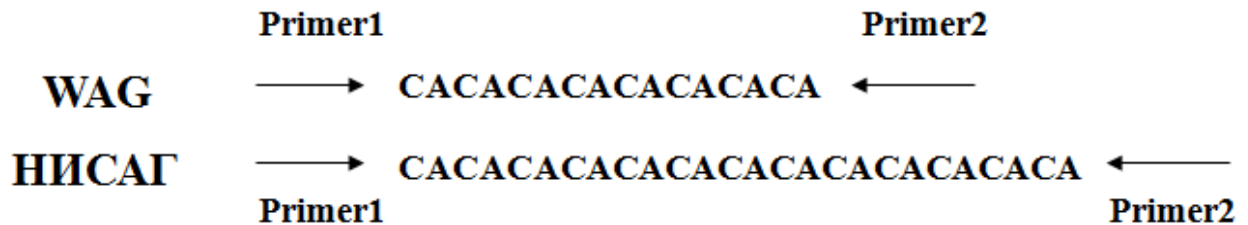


Рисунок 14. Схематическая иллюстрация определения межлинейной разницы длин микросателлитного повтора у двух линий крыс

Сканирование генома крыс F_2 (НИСАГхWAG) в возрасте 3-4-х месяцев проведено с использованием 145 полиморфных микросателлитных маркеров, а крыс F_2 (НИСАГхWAG) в возрасте 6-и месяцев проведено с использованием 149 полиморфных микросателлитных маркеров, для которых было показано наличие внутрилинейной гомогенности и межлинейного полиморфизма (т.е. различающихся по длине коротких tandemных повторов в геноме крыс НИСАГ и WAG). Список использованных в QTL анализе полиморфных микросателлитных маркеров и последовательности праймеров приведены на сайте ISIAH rat DataBase (<http://icg.nsc.ru/isiah/en/category/qtl/>). Положение микросателлитных маркеров на хромосомах (схематически представлено на Рисунке 15) определялось по базе данных RGSC Genome Assembly v 5.0. и выражалось в миллионах нуклеотидов (мегабазах, Mb) от начала хромосомы.



Рисунок 15. Положение использованных в QTL анализе полиморфных микросателлитных маркеров на хромосомах крысы

ПЦР проводили с использованием 1x буфера (67 мМ трис-НСl (рН 8.9); 16 мМ (NH₄)₂SO₄; 1.5 мМ MgCl₂; 0.01 % Tween 20; 10 мМ бета-меркаптоэтанол), 200 мкМ каждого из 4-х dNTP, 3 мкМ каждого праймера, с добавлением 50-100 нг геномной ДНК, и 1 ед.ак. фермента Taq I ДНК-полимеразы (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск). Реакцию амплификации проводили по следующей схеме: начальная денатурация 95⁰С – 5 мин; 38 циклов амплификации: денатурация при 94⁰С – 20 сек., отжиг праймеров - 15 сек, элонгация при 72⁰С – 20 сек. В связи с тем, что все амплифицируемые фрагменты были не длиннее 300 оснований, время элонгации не варьировали. Заключительную элонгацию проводили в течение 5 мин. ПЦР фрагменты анализировали электрофорезом в 6-8 % полиакриламидном геле. Электрофорез проводили в трис-боратном буфере при напряженности 10 В/см. Для визуализации разделенных ПЦР-фрагментов гель окрашивали бромистым этидием и фотографировали с помощью гель-имиджера Biometra (Germany). Примеры межлинейного полиморфизма, полученные при анализе микросателлитных маркеров, представлены на Рисунке 16А.

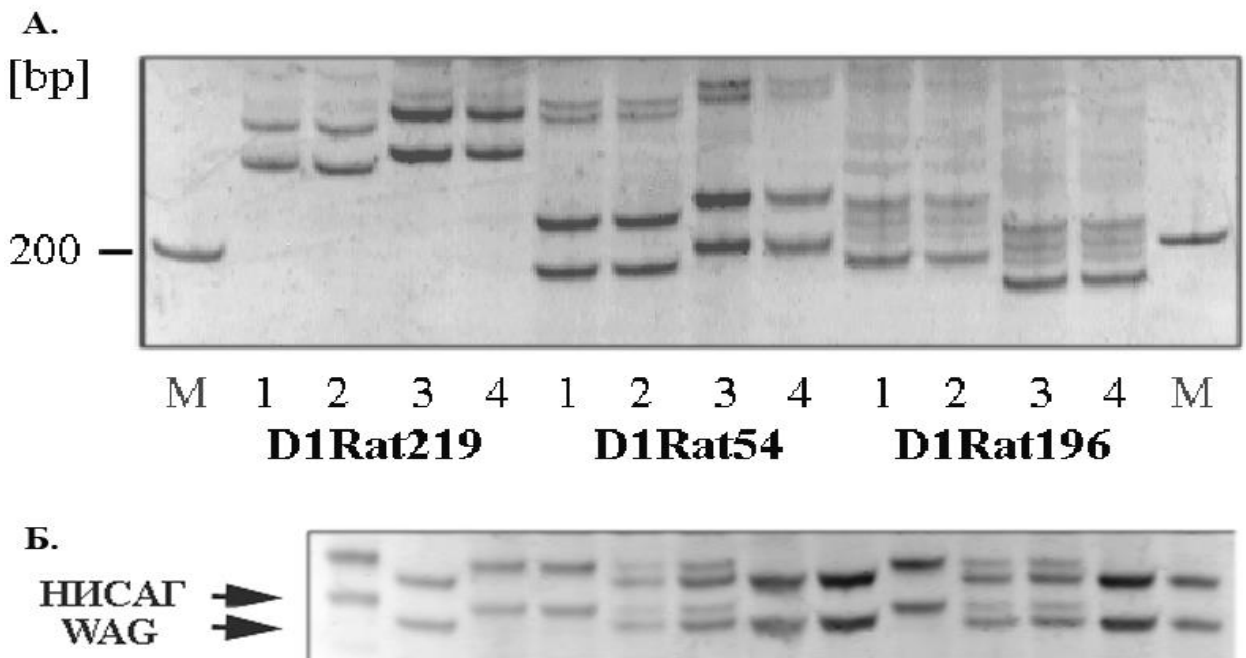


Рисунок 16. А. Примеры межлинейного полиморфизма с использованием микросателлитных маркеров. 1, 2 – WAG; 3, 4 – НИСАГ; М – маркер длины ДНК фрагментов. Б. Фрагмент геля, демонстрирующий результаты анализа геномной ДНК крыс гибридов F₂ (НИСАГxWAG) по микросателлитному маркеру D1Rat54.

Пример фрагмента геля, демонстрирующего результаты анализа геномной ДНК крыс гибридов F_2 (НИСАГ \times WAG) по микросателлитному маркеру D1Rat54, представлен на Рисунке 16Б. Видно, что анализ позволяет однозначно определить в группе самцов гибридов F_2 (НИСАГ \times WAG) животных, гомозиготных по аллелю крыс НИСАГ, животных, гомозиготных по аллелю крыс WAG, а также гетерозиготных особей.

2.2.2. Анализ сцепления. Для установления сцепления маркеров с гипотетическими генами, контролирующими изучаемый признак, рассчитывали критерий отношения правдоподобия (соотношения шансов) за и против сцепления. Отношение правдоподобия выражали в LOD-баллах (LOD score, что значит logarithm of odds). Анализ сцепления проводили с помощью программ MAPMAKER/EXP 3.0 и MAPMAKER/QTL 1.1 (Lander *et al.*, 1987), представляющих собой пакет MAPMAKER для проведения анализа сцепления. Пакет программ MAPMAKER использует эффективный алгоритм, который позволяет проводить одновременный многоточечный анализ любого количества локусов. В программе MAPMAKER/EXP 3.0 создавали файлы сцепления маркеров, используя информацию из базы данных RGSC Genome Assembly (v 5.0.) о положении маркеров на хромосомах, и, соответственно, используя реальные расстояния между маркерами, которые измерялись в мегабазах (Mb), т.е. миллионах нуклеотидов. В программе MAPMAKER/QTL 1.1 проводили QTL анализ, используя «свободную» модель QTL эффекта ("free" model of QTL effect) для оценки взаимодействия QTL-фенотип. Принцип работы программы состоит в том, что она итеративно «шагает» по геному с заданным интервалом (в нашей работе использовали интервал в 2 Mb) и в каждой точке вычисляет критерий отношения правдоподобия, создавая таким образом «карту максимального правдоподобия QTL». Результаты выполнения программы выражаются в виде ряда параметров, включающих оценку значения LOD балла.

Для расчета пороговых значений достоверности LOD-балла использовали программу QTL Cartographer Version 1.17, JZmapqtl (statgen.ncsu.edu) (Basten *et*

al., 1994; Basten *et al.*, 2004). Уровень статистической значимости, рассчитывали методом случайных перестановок экспериментальных данных с репликацией 1000 раз (пермутационный тест) (Churchill & Doerge, 1994). Пермутационный тест проводили отдельно для каждого признака. Сцепление считали достоверным (significant QTL), если экспериментально полученный LOD-балл превышал пороговое значение при анализе генома (experiment-wise threshold) ($p < 0.05$) (Lander & Kruglyak, 1995), сцепление считали вероятным (suggestive QTL), если экспериментально полученный LOD-балл превышал пороговое значение при проведении пермутационного теста для отдельно взятой хромосомы (chromosome-wise threshold) ($p < 0.05$). Границы локусов определялись в соответствии с изменением LOD балла на единицу (Rapp, 2000).

Результатом обработки данных QTL анализа является графическое изображение распределения значений LOD балла в зависимости от положения проанализированных микросателлитных маркеров на хромосоме (LOD plot). Схематическое изображение, объясняющее суть QTL анализа, представлено на Рисунке 17. Подробное описание дано в главе 1.13.2. Статистическую обработку результатов проводили с помощью Statistica 6.0 (StatSoft, Tulsa, USA). Достоверность различий между средними значениями оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Степень доминирования считали по стандартной методике (Mather & Jinks, 1977), предполагая, что полное доминирование аллелей крыс НИСАГ равно +1, а полное доминирование аллелей крыс WAG равно -1.

Для сравнения генетических локусов, найденных в настоящей работе, с результатами исследования других модельных животных, использовали базу данных Rat Genome Database (RGD, <http://rgd.mcw.edu/>).

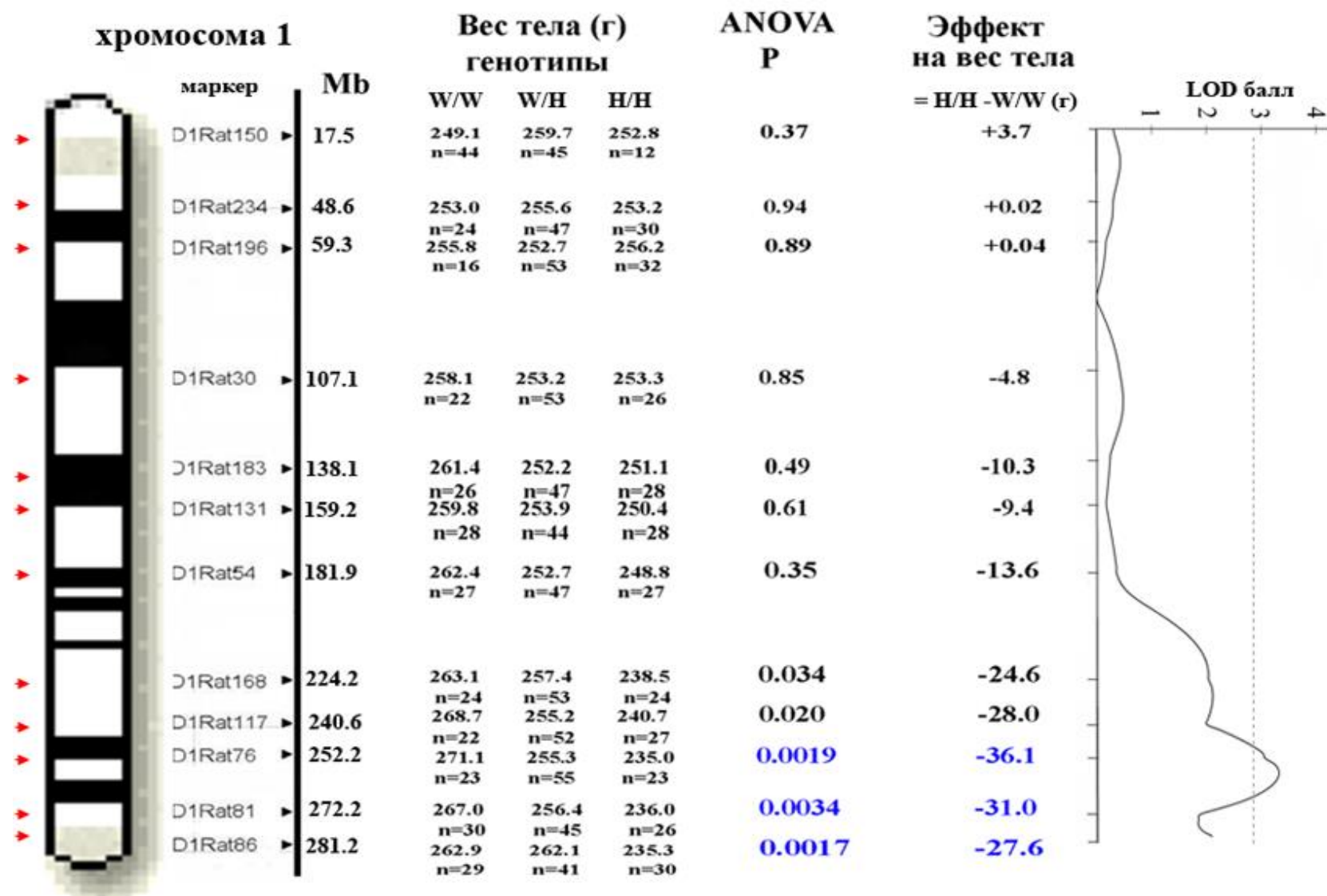


Рисунок 17. Схематическое изображение сути QTL анализа.

2.3. Исследование функции коры надпочечников. У экспериментальных животных измеряли концентрацию кортикостерона в плазме крови в покое и при стрессе методом конкурентного белкового связывания (Archer, 1973) в модификации А.А. Тинникова и Н.М. Бажан (Тинников & Бажан, 1984). Для изучения гормональной реакции коры надпочечника на стресс крысу помещали на 0.5 ч в тесную цилиндрическую клетку из проволочной сетки, диаметр которой соответствовал размерам тела животного (рестрикционный стресс). Кровь из хвостовой вены брали через 0.5 ч после начала стресса, после чего крыс возвращали в домашние клетки. Через неделю крыс мгновенно декапитировали. В полученной плазме крови определяли базальный уровень кортикостерона.

2.4. Измерение концентрации белка sEH (растворимая эпоксидгидролаза) проводили в мозговом веществе почек крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х и 6-и месяцев методом иммуноферментного анализа с помощью Rat Epoxide hydrolase 2 ELISA Kit Cat.# MBS7235941 (MyBioSource, США) согласно рекомендации производителя. Использовали планшетный ридер MultiskanEX (Thermo Labsystem, USA). Достоверность различий оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента.

2.5. Анализ транскриптомов (RNA-Seq) крыс НИСАГ и WAG

Описание самцов НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев, использованных для анализа транскриптомов методом RNA-Seq, представлено в Таблице 4. Для проведения анализа транскриптомов от каждой крысы были взяты левая почка (корковое и мозговое вещество), левый надпочечник, ствол мозга (левая половина) и гипоталамус. Для получения материала крыс быстро декапитировали, собранные образцы тканей хранили в RNA Later (Qiagen, Chatsworth, CA) при -70°C до использования. Образцы тканей крыс НИСАГ и WAG пересылали в ЗАО «Геноаналитика» (Москва, РФ), где проводили пробоподготовку и

секвенирование транскриптома. Все ткани анализировались отдельно. Все образцы анализировались как биологические повторы.

Таблица 4. Описание самцов крыс НИСАГ и WAG, использованных для анализа транскриптомов органов/тканей методом RNA-Seq

Крысы	АД базальное, мм рт.ст.	АД при стрессе, мм рт.ст.	Вес тела, г
НИСАГ 1	170	195	280
НИСАГ 2	170	195	290
НИСАГ 3	175	200	290
WAG 1	115	125	290
WAG 2	115	130	290
WAG 3	120	130	280

Фракцию мРНК получали из общей РНК с использованием набора Dynabeads mRNA Purification Kit (Ambion, USA) согласно протоколу к набору. Для получения кДНК библиотек использовали набор NEBNext mRNA Library Prep Reagent Set for Illumina (NEB, USA). Секвенирование полученных кДНК библиотек проводили на платформе Illumina HiSeq1500 с глубиной прочтения более 10 миллионов ридов. Секвенирование проводили с одного конца (single-end sequencing) с длиной прочтения 50 оснований.

Полученные файлы, представляющие собой совокупность всех прочтений в “fastq” формате, были использованы для картирования на референсный геном (Rnor_5.0), представленный на сайте Rat Genome Sequencing Consortium (RGSC) с использованием программы TopHat2 (v2.0.13) (Kim *et al.*, 2013) и аннотации генов в базе данных NCBI Gene. Оценку качества картированных данных проводили с использованием модуля 'CollectRnaSeqMetrics' в пакете программ Picard tools suite (v2.4.1) (<http://broadinstitute.github.io/picard/>).

2.6. Определение дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ) проводили с использованием пакета программ Cufflinks/Cuffdiff (v2.1.1) (Trapnell *et al.*, 2013). Гены считались экспрессирующимися, если анализ их экспрессии успешно проходил тестирование в программе Cufflinks и они получали статус ‘ОК’. Экспрессия генов выражалась в RPKM (reads

per kilobase of transcript per million fragments mapped). Гены считались дифференциально экспрессирующимися в сравниваемых образцах тканей при q value $<5\%$. Критерий q value (false discovery rate adjusted p -value) рассчитывался автоматически в программе Cuffdiff. Данные RNA-Seq были депонированы в базу данных Short Read Archive NCBI с номером доступа: PRJNA299102. Списки генов, дифференциально экспрессирующихся в проанализированных органах/тканях крыс НИСАГ и WAG, представлены на сайте ISIAH rat DataBase (<http://icg.nsc.ru/isiah/category/rnaseq/>).

2.7. Функциональная аннотация генов проводилась в базе данных DAVID (The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery) tool (<http://david.abcc.ncifcrf.gov/>) (Huang *et al.*, 2009a; Huang *et al.*, 2009b). Для выявления групп генов, дающих вклад в развитие гипертензивного статуса крыс НИСАГ, использовали опции Gene Ontology для определения наиболее обогащенных терминов биологических процессов. База данных Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes Pathway Database (KEGG, <http://www.genome.jp/kegg/>) была использована для определения метаболических путей с участием генов, дифференциально экспрессирующихся в анализируемых органах/тканях крыс НИСАГ и WAG. Для определения ДЭГ, ассоциированных с гипертонией и заболеваниями, сопровождающими ее развитие, использовали базу данных RGD (<http://rgd.mcw.edu/>). Определение ДЭГ, кодирующих транскрипционные факторы, проводили с использованием аннотации генов в Atlas of combinatorial transcriptional regulation in mouse and man (Ravasi *et al.*, 2010) и в Panther classification system (<http://www.pantherdb.org/>) (Mi *et al.*, 2013).

2.8. PLS-DA (partial-least squares discriminant analysis).

Для анализа паттерна ковариации линейных комбинаций между двумя блоками переменных использовался вариант дискриминантного анализа PLS-DA (Barker & Rayens, 2003; Szymanska *et al.*, 2012). Для его проведения полученные при секвенировании транскриптомов данные экспрессии генов (в РПКМ) были логарифмированы, центрированы и нормализованы. Затем

данные были шкалированы с помощью метода PCO (principal coordinates method) с использованием евклидовых метрических расстояний и проведен PLS-DA анализ (Barker & Rayens, 2003). В результате были построены оси, максимизирующие расстояние между совокупностью генетических характеристик (экспрессии генов), полученных для крыс НИСАГ и WAG. Далее был проведен корреляционный анализ между экспрессией генов в органах/тканях двух линий крыс и координатами крыс вдоль первой функционально значимой синтетической оси PLS-DA (PLS-DA Axis 1). Гены, охарактеризованные максимальными значениями коэффициента корреляции, считались генами, которые в наибольшей степени способствуют проявлению межлинейных различий.

2.9. Определение нуклеотидных замен (SNPs) проведено с использованием данных, полученных при секвенировании транскриптомов пяти органов-мишеней крыс НИСАГ (n=3) и WAG (n=3) в возрасте 1 месяца (сравнительный анализ уровня транскрипции генов для этой группы крыс пока не опубликован) и крыс НИСАГ (n=3) и WAG (n=3) в возрасте 3-х месяцев (анализ транскриптомов этой группы крыс описан выше). Соответственно, было проведено сравнение по результатам анализа пяти тканей у каждой из 6-и крыс НИСАГ и у каждой из 6-и крыс WAG. Из картированных данных в формате bam, полученных для 5 различных органов/тканей каждого животного (гипоталамус, ствол мозга, надпочечник, мозговое и корковое вещество почки), были удалены потенциальные ПЦР-дубликаты модулем Picard 'MarkDuplicates', после чего они были объединены в один пул для каждого животного модулем Picard 'MergeSamFiles' для дальнейшего анализа, направленного на определение нуклеотидных замен. Транскриптомные данные, полученные для крыс НИСАГ и WAG, выравнивались на референсный геном крыс линии BN/NhsdMcwi в сборке версии RGSC_5.0 (Gibbs *et al.*, 2004). Далее работу проводили с помощью пакета программ GATK (Genome Analysis Toolkit) (McKenna *et al.*, 2010) с использованием модуля 'HaplotypeCaller' в режиме 'GVCF' и модуля

'GenotypeGVCFs' для объединенного генотипирования, с использованием параметров фильтрации недостоверных позиций, рекомендованных разработчиками для данных RNA-Seq. Для каждой особи был получен GVCF-файл отличий от референса, после чего все GVCF обеих линий одновременно были генотипированы (joint genotyping) относительно этого референса. В итоге получили VCF-файл, в котором строки - это позиции генома, отличающиеся от референса хотя бы у одного из 12 животных, а колонки - 12 животных. Соответственно, все анализируемые позиции были описаны для всех 12 животных (нет замены ИЛИ есть замена ИЛИ не отсеквенирована с достаточной глубиной). Этот массив данных фильтровали по следующим критериям: отобраны только те позиции, генотип которых установлен хотя бы для 3-х животных в каждой из экспериментальных групп. Отбирали варианты, по которым генотип НИСАГ был гомозиготным по альтернативному аллелю (Alt1/Alt1) во всех детектированных образцах, а генотип WAG не содержал этого аллеля (Alt1/* и */Alt1) во всех детектированных образцах. Учитывали только варианты, для которых покрытие генотипа Alt1/Alt1 составляло ≥ 10 хотя бы у одной из крыс НИСАГ. Критерий «хотя бы для одного животного» был задан для того, чтобы отсесть совсем низкие покрытия, которые могут попасть в результаты в случае учета встречаемости генетического варианта у нескольких животных. Выбор числа ридов (≥ 10) обоснован тем, что вероятность получить на таком покрытии Alt/Alt для реального Alt/Ref в соответствии с биномиальным распределением составляет $0.5^{10} = 0.001$.

2.9.1. Сравнение SNPs линий НИСАГ и WAG с генотипами других 42-х линий и сублиний крыс.

Анализ списка полиморфных вариантов крыс НИСАГ проводили с использованием данных RGSC (Rat Genome Sequencing Consortium) для последовательностей геномов 42 линий и сублиний крыс: FHH/EurMcwi, LH/MavRrrc, MHS/Gib, SBH/Ygl, SHR/OlaIpcv, SHRSP/Gla, SHR/NCrIPrin, SHR/NHsd, SHR/OlaIpcvPrin, SS/Jr, SS/JrHsdMcwi, FHL/EurMcwi,

LN/MavRrrc, LL/MavRrrc, MNS/Gib, SBN/Ygl, SR/Jr, WKY/N, WKY/Gla, WKY/NCrl, WKY/NHsd, ACI/N, ACI/EurMcwi, BBDP/Wor, BN-Lx/Cub, BN-Lx/CubPrin, BN/SsN, BUF/N, DA/BklArbNsi, F334/N, F344/NHsd, F344/NCrl, SUO_F344, GK/Ox, LE/Stm (SOLiD), LEW/Crl, LEW/NCrlBR, LE/Stm (Illumina), M520/N, MR/N, WAG/Rij, WN/N (Hermsen *et al.*, 2015). Сравнение однонуклеотидных замен у линий НИСАГ и WAG с генотипами 42-х линий и сублиний крыс проводилось только по геномным локусам, секвенированным в проведенном нами транскриптомном анализе крыс НИСАГ и WAG.

2.9.2. Классификация нуклеотидных вариантов и их эффекты приводятся согласно описанию в программе SnpEff (http://snpeff.sourceforge.net/SnpEff_manual.html). Для определения возможного эффекта замены аминокислоты на функцию белка использовали программу SIFT (Sorting Intolerant From Tolerant, <http://sift.bii.a-star.edu.sg/>), которая предсказывает, может ли замена влиять на функцию белка на основании того, попадает ли замена в консервативный район белка, а также на основании физических свойств соответствующих аминокислотных остатков. В результате статистической оценки этих показателей программа присваивает каждой несинонимичной замене либо статус TOLERATED (т.е. влияние замены аминокислоты на структуру и/или функцию белка маловероятно), либо статус DELETERIOUS (т.е. влияние замены аминокислоты может привести к нарушению структуры и/или функции белка) (Kumar *et al.*, 2009).

2.10. Полимеразная цепная реакция с детекцией в реальном времени.

Выделение суммарной РНК и её обработку ДНКазой проводили с помощью набора SV Total RNA Isolation system (Promega, USA) согласно рекомендациям производителя, либо с использованием TRI-reagent (MRC, США), далее РНК очищали от примесей геномной ДНК с помощью DNase I (Promega, США). Анализ количества выделенной РНК проводили на

спектрофотометре Eppendorf BioPhotometer Plus (Eppendorf, Germany). Качество препаратов РНК оценивали, сравнивая поглощение при длинах волн 260 и 280 нм. Целостность РНК определяли электрофорезом в 1% агарозном геле в буфере TAE.

Обратную транскрипцию проводили в растворе объемом 50 мкл, содержащем 1 мкг выделенной РНК, 0.25 нмоль праймеров (N_9 – случайные нонануклеотидные праймеры, ЗАО Биосан, Новосибирск, Россия), 36 мкл буфера для обратной транскрипции и 40 ед. акт. обратной транскриптазы MoMLV (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия) и 0.4 mM dNTPs. Синтез кДНК проводили 1 час при 37°C, затем 30 мин при 42°C и 10 мин при 50°C. Фермент инактивировали прогреванием смеси 5 мин при 75°C.

Из всех полученных образцов кДНК отбирали по 5 мкл и смешивали для получения усредненного раствора, используемого в ПЦР в реальном времени в качестве «стандартной» кДНК для построения калибровочных кривых.

ПЦР в реальном времени проводили на амплификаторе iQ5 (Bio-Rad Laboratories, USA) с использованием SYBR Green I. Последовательности олигонуклеотидов подбирали с помощью программы PrimerBLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>). Последовательности и характеристики всех использованных в работе праймеров представлены в Приложении в Таблице П.1. Праймеры были синтезированы в ЗАО Биосан, (Новосибирск, Россия).

ПЦР в реальном времени проводили по методике, предложенной в (Ginzinger, 2002) при следующих условиях: прогрев 1 мин при 95°C; далее – 40 основных циклов: 15 сек при 95°C, 20 сек при температуре отжига, 20 сек при 72°C, регистрация флуоресценции продуктов ПЦР 10 сек при температуре 83°C; запись кривой плавления от 60°C до 94°C. В каждом эксперименте на один планшет помещали от 8 до 10 образцов исследуемых кДНК с праймерами на целевой ген (по 4 повтора на образец кДНК), аналогичные образцы с праймерами на референсный ген (также по 4 повтора); «стандартную» кДНК в разведениях 1:1, 1:4, 1:16 и 1:64 с теми же

праймерами (по 2 повтора). Для каждого образца кДНК ПЦР проводили не менее 2-х раз. По получаемым из разведений «стандартной» кДНК калибровочным кривым определяли относительное содержание исследуемых кДНК, и эту величину для целевых генов относили к количеству кДНК гена сравнения, получая различия в уровнях экспрессии изучаемых генов между животными разных линий. Гены *Rpl30* (ribosomal protein L30), *Ppia* (peptidylprolyl isomerase A), либо *Gapdh* (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) были использованы как гены сравнения (Приложение, Таблица П1).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью U-теста Манна-Уитни, либо с использованием Student's *t*-test в пакете программ Statistica 6.0 (StatSoft, Tulsa, USA). Данные представляли в виде средних арифметических и их ошибки ($M \pm SEM$), уровень экспрессии у крыс линии WAG принимали за 100%.

Корреляционный анализ Пирсона (Pearson correlation) использовали для определения корреляции результатов измерения дифференциального уровня транскрипции генов двумя разными методами: RNA-Seq (проводится на небольшом числе образцов, но позволяет провести полный скрининг транскриптомов и выявить большое число генов, имеющих дифференциальный уровень транскрипции в органах/тканях у экспериментальных и контрольных животных) и ПЦР в реальном времени (проводится для подтверждения дифференциального уровня транскрипции некоторых генов на большем числе образцов).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение генетического контроля ряда признаков, характеризующих проявление стресс-чувствительной АГ у крыс линии НИСАГ, проводили с помощью нескольких подходов:

1) определение генетических локусов (QTLs), ассоциированных с признаками, которые могут иметь отношение к развитию гипертонии. Эта часть работы выполнялась с помощью QTL анализа.

2) выявление генов, дифференциально экспрессирующихся в органах и тканях гипертензивных крыс НИСАГ и контрольных нормотензивных крыс WAG. Эта работа выполнялась с использованием метода секвенирования транскриптомов (RNA-Seq).

3) выявление генов-кандидатов

а) с помощью определения нуклеотидных вариантов, специфических для крыс НИСАГ;

б) с помощью методов многомерной статистики;

в) с помощью определения генов, являющихся дифференциально экспрессирующимися во всех изученных органах и тканях крыс НИСАГ и WAG и ассоциированных с развитием гипертонии;

г) методом объединения данных транскриптомного анализа и QTL анализа с целью определения генов-кандидатов в генетических локусах, ассоциированных с признаками, имеющими отношение к развитию гипертензивного фенотипа.

3.1. Результаты QTL анализа

Для картирования генетических локусов, ассоциированных с проявлением физиологических и патофизиологических особенностей фенотипа гипертензивных крыс линии НИСАГ, был проведен QTL анализ. Работа

проводилась на двух группах самцов гибридов F_2 (НИСАГxWAG) разного возраста – 3-4-х месяцев и 6-и месяцев, которые были получены в результате скрещивания крыс гипертензивной линии НИСАГ и контрольной нормотензивной линии WAG. Изучаемые признаки были выбраны, опираясь на информацию о том, что эмоциональный стресс активирует симпатическую нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальную ось, приводя к повышению уровня кортикостерона в плазме крови (Lin *et al.*, 2003; Markel *et al.*, 2007). Нейроэндокринные изменения, вызванные стрессом, могут влиять на уровень АД, вес тела, а также приводить к изменению морфометрических показателей ряда органов-мишеней (de Souza *et al.*, 2011; Markel *et al.*, 1999; Tamashiro *et al.*, 2007).

3.1.1. Характеристика родительских групп крыс НИСАГ и WAG и самцов гибридов F_2 (НИСАГxWAG)

Сравнение изучаемых признаков у крыс НИСАГ и WAG (глава Материалы и методы, Таблица 1) показало, что у гипертензивных крыс НИСАГ по сравнению с нормотензивными крысами WAG наблюдаются более высокие значения АД в покое и при воздействии эмоционального стресса, который крысы получали в результате ограничения их подвижности в тесной проволочной клетке в течение 30 минут. Крысы НИСАГ и WAG не отличались по весу тела, однако, масса органов-мишеней (надпочечник, почки, сердце) и их относительных весов были достоверно более высокими у крыс НИСАГ. Были найдены межлинейные различия в уровне кортикостерона в плазме крови в покое. Достоверные изменения концентрации кортикостерона в плазме крови при стрессе наблюдались у обеих линий крыс, однако, достоверная разница значений уровней АД в покое и при стрессе наблюдалась только у гипертензивных крыс НИСАГ.

Описание признаков двух групп самцов гибридов второго поколения F_2 (НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев и 6-и месяцев, использованных в QTL анализе, представлено в Таблице 2 (см. главу Материалы и методы).

Значения почти всех признаков, измеренных в обеих возрастных группах, достоверно различаются. В обеих возрастных группах у крыс гибридов концентрация кортикостерона в плазме крови и уровень АД достоверно увеличивались при стрессе по сравнению со значениями этих показателей в состоянии покоя. В группе животных F_2 (НИСАГxWAG) в возрасте 6-и месяцев наблюдается достоверное снижение значений веса надпочечников и концентрации кортикостерона в плазме крови при стрессе по сравнению со значениями этих показателей у родителей и крыс F_1 (Таблица 1), что предполагает наличие эпистатических взаимодействий между генами, контролирующими фенотипическое проявление, по крайней мере, одного из этих признаков у крыс гибридов F_2 . Согласованное снижение этих показателей у крыс F_2 , вероятно, связано с тем, что функциональная активность коры надпочечника прямо связана с массой железы.

Межлинейные различия, найденные нами при описании признаков крыс линии НИСАГ и крыс линии WAG, позволяют предполагать существование различий в генетическом контроле признаков крыс двух сравниваемых линий. Сравнение двух групп самцов гибридов F_2 (НИСАГxWAG) разного возраста продемонстрировало существование межвозрастных различий почти по всем взятым в анализ признакам, хотя ожидаемым этот результат был только для весовых признаков. В связи с этим, далее QTL анализ самцов гибридов F_2 (НИСАГxWAG) для двух групп разного возраста проводился отдельно.

3.1.2. Определение генетических локусов (QTLs), ассоциированных с признаками, характеризующими межлинейные различия в группе самцов гибридов F_2 (НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев

Результаты QTL анализа, полученные для изучаемых признаков в группе самцов гибридов F_2 (НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев представлены на Рисунках 18-20. В Таблице 5 дано описание локусов, для которых найдены статистически высокодостоверные ассоциации с изучаемыми признаками, а в Таблице 6 дано описание локусов, для которых

найлены статистически вероятные ассоциации с признаками. Некоторые из QTLs были зарегистрированы в базе данных RGD. Названия, присвоенные им при регистрации в RGD, даны красным цветом в Таблицах 5 и 6. Большинство локусов, ассоциированных с изучаемыми признаками, перекрывается с QTLs, описанными для этих же признаков при анализе других линий крыс, в том числе гипертензивных, однако, ассоциация некоторых локусов с признаками была описана нами впервые (см. последний столбец в Таблицах 5 и 6).

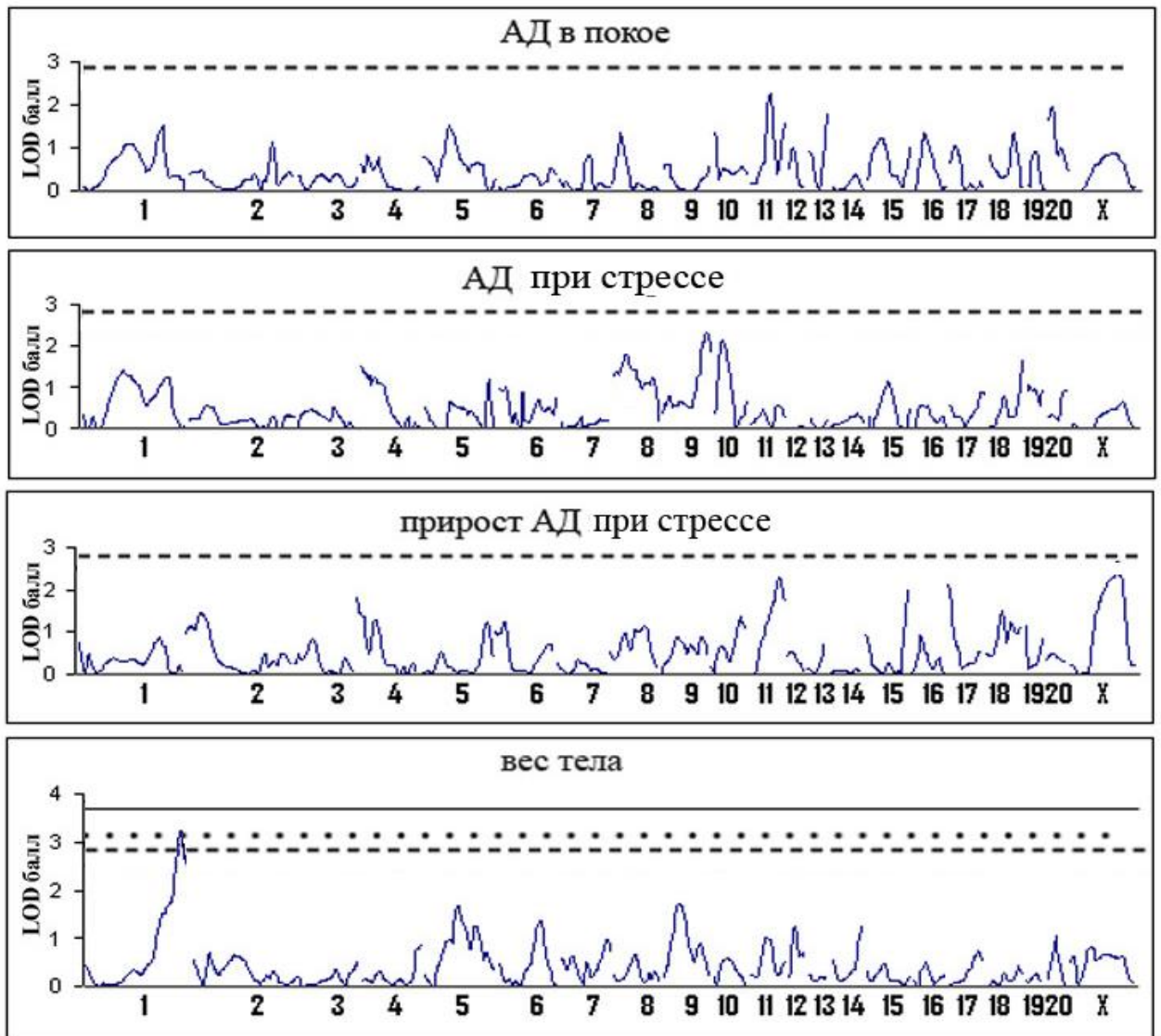


Рисунок 18. Графики распределения значений LOD балла для признаков АД и веса тела в группе самцов гибридов F_2 (НИСАГ \times WAG) в возрасте 3-4-х месяцев. По оси X даны номера хромосом. Пороговые значения для анализа сцепления (experimentwise threshold): пунктирная линия соответствует $p=0.05$, точечная линия соответствует $p=0.025$.

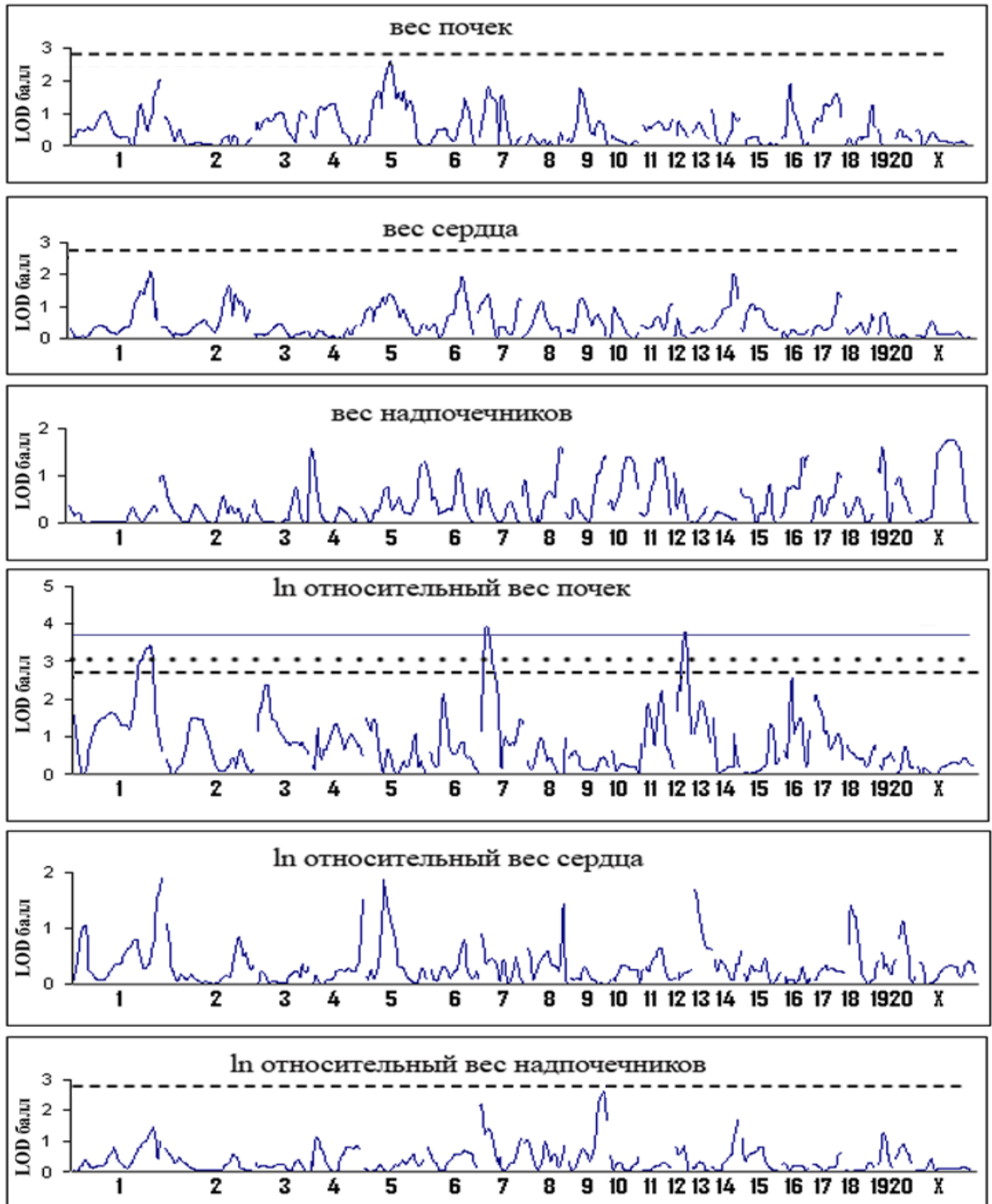


Рисунок 19. Графики распределения значений LOD балла для весовых признаков органов-мишеней в группе самцов гибридов F_2 (НИСАГхWAG) в возрасте 3-4-х месяцев. По оси X даны номера хромосом. Пороговые значения для анализа сцепления (experimentwise threshold): пунктирная линия соответствует $p=0.05$, точечная линия соответствует $p=0.025$, прямая линия соответствует $p=0.01$.

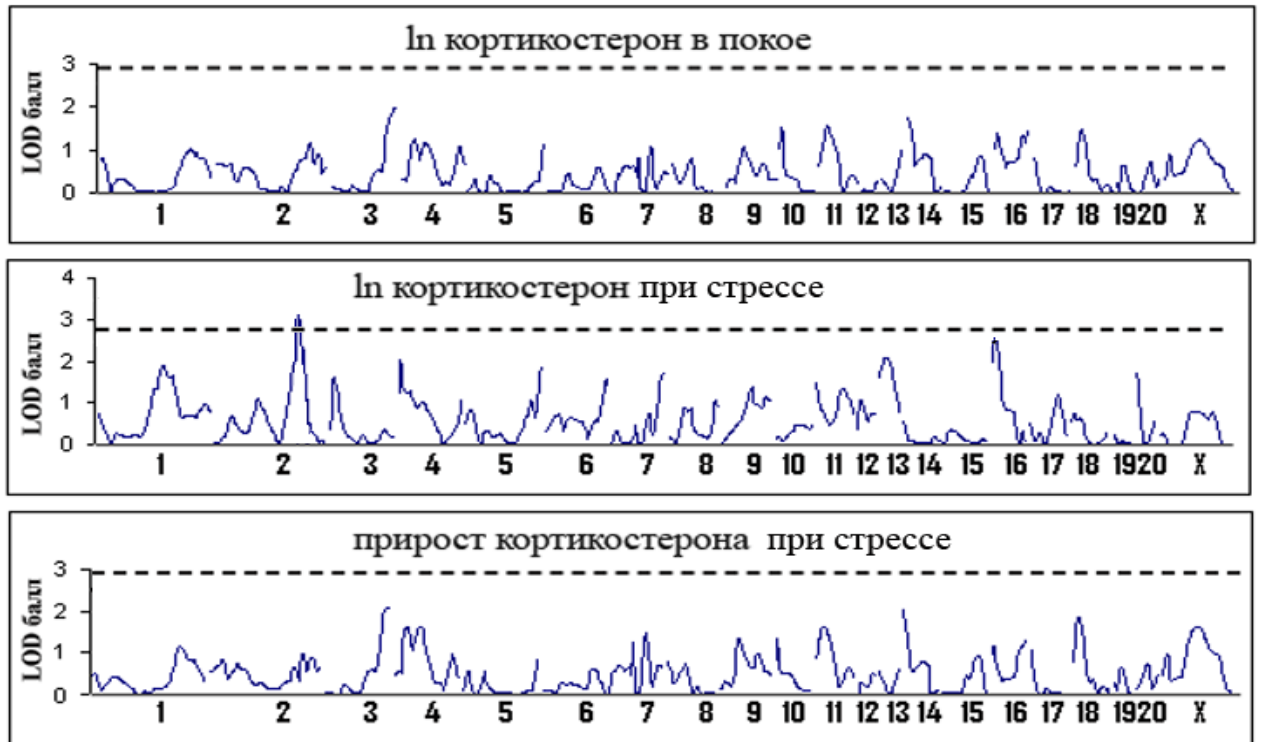


Рисунок 20. Графики распределения значений LOD балла для признаков концентрации кортикостерона в плазме крови в группе самцов гибридов F_2 (НИСАГ х WAG) в возрасте 3-4-х месяцев. По оси X даны номера хромосом. Пороговые значения для анализа сцепления (experimentwise threshold): пунктирная линия соответствует $p=0.05$.

Полученные результаты показали, что в группе самцов гибридов F_2 (НИСАГ х WAG) в возрасте 3-4-х месяцев для многих признаков, взятых в анализ, в том числе связанных с уровнем АД (АД в покое, АД при стрессе и прирост уровня АД при стрессе), были найдены только статистически вероятные ассоциации (Таблица 6).

Согласно данным в RGD, все найденные нами локусы, ассоциированные с признаками, определяющими уровень АД (АД в покое, АД при стрессе и прирост уровня АД при стрессе), а также почти все остальные локусы, ассоциированные с другими признаками, изучаемыми в нашей работе, перекрываются с QTLs, ассоциированными с уровнем АД, которые были описаны для других гипертензивных линий крыс (см. обозначение # в первом столбце в Таблицах 5 и 6).

Таблица 5. QTLs, охарактеризованные статистически высокодостоверными ассоциациями с признаками крыс F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев

Хромосома	Маркер в пике локуса (Mb ^Δ)	Протяженность локуса, Mb ^Δ , название QTL в RGD	LOD балл	P Experiment-wise	Перекрывается с QTL для того же признака у других линий крыс, ссылка
вес тела					
1 [#]	D1Rat76 (252.2)	244-272.2 Bw80 Body weight QTL 80	3.25	0.025	Много локусов http://rgd.mcw.edu/
In_ относительный вес почек					
1 [#]	D1Rat117 (240.6)	202-258 Kidm44 Kidney mass QTL 44	3.42	0.025	HTG, (Ueno <i>et al.</i> , 2003) PD, (Seda <i>et al.</i> , 2005)
7 [#]	D7Rat150 (36.6)	30-54 Kidm45 Kidney mass QTL 45	3.95	0.01	novel
12 [#]	D12Rat93 (34.2)	24-42 Kidm46 Kidney mass QTL 46	3.79	0.01	novel
In_ конц. кортикостерона в плазме крови при стрессе					
2 [#]	D2Rat157 (215.3)	202-236	3.15	0.05	F344, (Solberg <i>et al.</i> , 2006)

^ΔMb – мегабазы; [#] локусы перекрываются с локусами, ассоциированными с уровнем АД у других линий крыс (согласно аннотации в базе данных Rat Genome Database, rgd.mcw.edu); Красным дано название локусов согласно их регистрации в базе данных Rat Genome Database;

Таблица 6. QTLs, охарактеризованные статистически вероятными ассоциациями с признаками крыс F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев

Хромосома	Маркер в пике локуса (Mb ^Δ)	Протяженность локуса, Mb ^Δ , название QTL в RGD	LOD балл	P chromosome-wise	Перекрывается с QTL для того же признака у других линий крыс, ссылка
АД в покое					
11 [#]	D11Rat7 (51.1)	38-62	2.26	0.01	SS, (Herrera <i>et al.</i> , 2006) SHR, (Stoll <i>et al.</i> , 2000)
20 [#]	D20Rat47- D20Rat30 (4.1-24.0)	0-22	1.96	0.025	SS, (Moreno <i>et al.</i> , 2003)
АД при стрессе					
8 [#]	D8Rat53- D8Rat149 (21.9-58.3)	0-68	1.84	0.05	novel
9 [#]	D9Rat100	90-121.4	2.31	0.01	SS, (Moreno <i>et al.</i> , 2003)

	(101.2)				
10 [#]	D10Rat43 (22.3)	14-42	2.19	0.025	novel
18 [#]	D18Rat1 (86.1)	68-86.3	1.67	0.05	SS, (Cowley <i>et al.</i> , 2000)
прирост АД при стрессе					
11 [#]	D11Rat38- D11Rat50 (66.3-90.1)	54-93.5	2.25	0.01	SS, (Moreno <i>et al.</i> , 2003)
15 [#]	D15Rat29 (113.1)	104-114.5	2.11	0.025	novel
17 [#]	D17Rat107 (11.8)	0-24	2.05	0.025	novel
X [#]	DXRat93- DXRat34 (88.6-101.5)	42-118	2.30	0.025	novel
вес тела					
9 [#]	D9Rat63 (46.9)	22-74	1.73	0.025	SS, (Moreno <i>et al.</i> , 2003) F344, (Marissal-Arvy <i>et al.</i> , 2014a)
вес почек					
1 [#]	D1Rat86 (281.2)	254-289.8	2.03	0.05	HTG, (Ueno <i>et al.</i> , 2003) SS, (Garrett <i>et al.</i> , 2003) LH, (Bilusic <i>et al.</i> , 2004)
5 [#]	D5Rat11- D5Rat85 (68.8- 92.7)	60-92	2.6	0.01	PKD, (Bihoreau <i>et al.</i> , 1997)
7 [#]	D7Rat150- D7Rat51 (36.6-54.6)	34-88	1.81	0.05	novel
9 [#]	D9Rat63 (46.9)	28-64	1.79	0.05	novel
16 [#]	D16 Rat73 (23.7)	14-42	1.91	0.025	SS, (Duong <i>et al.</i> , 2006)
17 [#]	D17Mit4 (65.8)	16-91.8	1.59	0.05	SS, (Duong <i>et al.</i> , 2006)
In_ относительный вес почек					
1 [#]	D1Rat150 (17.5)	0-32	1.79	0.05	novel
3 [#]	D3Rat194- D3Rat130 (16.0-55.2)	4-60 Kidm53 Kidney mass QTL 53	2.40	0.025	SS, (Duong <i>et al.</i> , 2006)
6 [#]	D6Rat143 (48.1)	42-62 Kidm54 Kidney mass QTL 54	2.14	0.025	novel
11 [#]	D11Rat28 (15.3)	2-32	1.86	0.025	novel

11 [#]	D11Rat7 (51.1)	36-64	2.21	0.01	novel
12 [#]	D12Rat2- D12Rat91 (13.8-20.0)	0-22	2.36	0.01	DA, (Kose <i>et al.</i> , 2009)
16 [#]	D16Rat73 (23.7)	16-30	2.55	0.01	SS, (Duong <i>et al.</i> , 2006)
17 [#]	D17Rat107 (11.8)	0-48	2.09	0.025	SS, (Duong <i>et al.</i> , 2006)
вес сердца					
1 [#]	D1Rat76 (252.2)	212-268	2.17	0.01	LH, (Bilusic <i>et al.</i> , 2004)
6 [#]	D6rat165- D6Rat66 (103.5-121)	88-126	1.95	0.05	SHRSP, (Inomata <i>et al.</i> , 2005)
14 [#]	D14Rat87 (66.6)	36-115.1	2.02	0.025	novel
In относительный вес сердца					
1 [#]	D1Rat86 (281.2)	254-289.8	1.87	0.05	BN, (Gauguier <i>et al.</i> , 2005)
4	D4Rat140 (243.5)	234-248.3	1.56	0.05	novel
5 [#]	D5Rat6 (56.1)	46-84	1.86	0.05	novel
вес надпочечников					
8 [#]	D8Rat76 (114.7)	90-132.4	1.62	0.05	novel
19 [#]	D19Rat26 (31.7)	0-46	1.61	0.05	BN, (Marissal-Arvy <i>et al.</i> , 2004)
X [#]	DXRat93 (88.6)	34-116	1.78	0.05	novel
In относительный вес надпочечников					
7 [#]	D7Rat32 (25.5)	0-38	2.21	0.025	novel
9 [#]	D9Rat100 (101.2)	86-118	2.59	0.01	novel
14 [#]	D14Rat18 (86.0)	56-115.1	1.68	0.025	novel
In конц. кортикостерона в плазме крови в покое					
3 [#]	D3Rat146 (155.1)	126-183.4	1.98	0.025	F344, (Solberg <i>et al.</i> , 2006)
14	D14Rat5 (11.9)	0-28	1.74	0.025	novel
In конц. кортикостерона в плазме крови при стрессе					
1 [#]	D1Rat131 (159.2)	132-202	2.10	0.025	LN, (Bilusic <i>et al.</i> , 2004)

4 [#]	D4Rat17 (46.6)	0-102	2.01	0.025	F344, (Marissal-Arvy <i>et al.</i> , 2014b) F344, (Solberg <i>et al.</i> , 2006)
5 [#]	D5Mco10 (171.7)	160-177.2	1.87	0.05	novel
7 [#]	D7Rat173 (138.1)	122-143.1	1.72	0.05	novel
16 [#]	D16Rat32 (10.3)	0-22	2.73	0.01	F344, (Marissal-Arvy <i>et al.</i> , 2014b)
20 [#]	D20Rat47 (4.06)	0-16	1.70	0.025	F344, (Marissal-Arvy <i>et al.</i> , 2014b)
прирост конц. кортикостерона в плазме крови при стрессе					
3 [#]	D3Rat146 (155.1)	126-183.4	2.06	0.025	F344, (Solberg <i>et al.</i> , 2006)
4 [#]	D4Rat27 (137.8)	70-190	1.63	0.05	F344, (Potenza <i>et al.</i> , 2004) F344, (Solberg <i>et al.</i> , 2006)
11 [#]	D11Rat28- D11Rat15 (15.3-34.1)	0-48	1.64	0.05	F344, (Marissal-Arvy <i>et al.</i> , 2014b)
14	D14Rat5 (11.9)	0-24	2.02	0.01	novel
18 [#]	D18Rat106 (13.2)	4-30	1.85	0.05	F344, (Marissal-Arvy <i>et al.</i> , 2014b)
X [#]	DXRat26- DXRat93 (45.1-88.6)	28-126	1.62	0.05	novel

^ΔМб – мегабазы; [#] локусы перекрываются с локусами, ассоциированными с уровнем АД у других линий крыс (согласно аннотации в базе данных RGD, rgd.mcw.edu); Красным дано название локусов согласно их регистрации в базе данных RGD;

В Таблицах 7 и 8 представлено описание эффектов аллелей в QTLs. Для большинства признаков эффекты аллелей крыс НИСАГ могут оказывать разнонаправленные действия и приводить к увеличению значения признака в одних QTLs, и к его снижению в других QTLs. Однако, следует заметить, что для признака ‘прирост уровня АД при стрессе’, по которому была проведена селекция крыс НИСАГ, в трех локусах из четырех, найденных в работе, присутствие аллелей крыс НИСАГ приводило к достоверному увеличению значения признака. Соответственно, с большой вероятностью можно предполагать, что в этих локусах могут находиться гены, по которым шел отбор в процессе селекции. Из Таблиц 7 и 8 также видно, что для ряда локусов эффекты на фенотип были получены у гетерозигот.

Таблица 7. Эффекты аллелей в QTLs, для которых были найдены статистически высокодостоверные ассоциации с признаками в группе самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев

значение признака у крыс F ₂ (НИСАГxWAG) n	Хромосома, Маркер (Mb ^Δ)	генотип			D [#]
		H/H M ± SEM n	H/W M ± SEM n	W/W M ± SEM n	
вес тела					
254.3 ± 3.5 101	1, D1Rat76 (252.2)	235.0 ± 7.8*** 23	255.3 ± 4.4 55	271.1 ± 6.8 23	-0.1
относительный вес почек					
0.599±0.006 101	1, D1Rat117 (240.6)	0.624 ± 0.009*** 27	0.599 ± 0.007 52	0.566 ± 0.010 22	0.1
	7, D7Rat150 (36.6)	0.576 ± 0.006*** 43	0.606 ± 0.009 44	0.647 ± 0.018 13	0.2
	12, D12Rat93 (34.2)	0.567 ± 0.008*** 24	0.596 ± 0.009 48	0.629 ± 0.009 28	0.1
конц. кортикостерона в плазме крови при стрессе					
31.82 ± 0.57 103	2, D2Rat157 (215.3)	33.25 ± 1.26* 25	32.39 ± 0.68 51	29.41 ± 1.20 27	0.6

H/H – гомозигота по аллелям крыс НИСАГ; W/W – гомозигота по аллелям крыс WAG; H/W – гетерозигота; ^ΔMb – мегабазы; * p < 0.05, *** p < 0.001 – по сравнению с W/W; † p < 0.05, †† p < 0.01, ††† p < 0.001 – по сравнению с H/W; # – степень доминирования;

Таблица 8. Эффекты аллелей в QTLs, для которых были найдены статистически вероятные ассоциации с признаками в группе самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев

значение признака у крыс F ₂ (НИСАГxWAG) n	Хромосома, Маркер (Mb ^Δ)	генотип			D [#]
		H/H M ± SEM n	H/W M ± SEM n	W/W M ± SEM n	
АД в покое					
159.1 ± 1.7 101	11, D11Rat7 (51.1)	157.1 ± 2.7* 26	156.3 ± 2.2 55	169.5 ± 4.1†† 20	1.1
	20, D20Rat47- D20Rat30 (4.1-24.0)	163.1 ± 3.9 26	154.8 ± 2.1 52	164.4 ± 3.1† 23	14.0
АД при стрессе					
190.4 ± 1.9 101	8, D8Rat53- D8Rat149 (21.9-58.3)	196.0 ± 3.7* 30	190.2 ± 2.4 45	184.0 ± 4.2 26	0.0

	9, D9Rat100 (101.2)	186.6 ± 4.0* 25	187.5 ± 2.2 53	201.1 ± 4.8 23	0.9
	10, D10Rat43 (22.3)	194.6 ± 3.7† 28	183.6 ± 2.5 44	196.4 ± 3.8†† 29	13.7
	18, D18Rat1 (86.1)	198.1 ± 3.9** 31	188.8 ± 3.0 40	184.8 ± 2.9 29	-0.4
прирост АД при стрессе					
31.2 ± 2.0 101	11, D11Rat38- D11Rat50 (66.3-90.1)	34.5 ± 3.2* 29	33.7 ± 2.7 51	20.7 ± 4.5† 21	0.9
	15, D15Rat29 (113.1)	37.9 ± 4.9** 17	34.4 ± 2.6 54	21.8 ± 3.3†† 30	0.6
	17, D17Rat107 (11.8)	36.1 ± 3.6† 28	26.2 ± 2.4 54	40.0 ± 5.2† 18	6.0
	X, DXRat93 - DXRat34 (88.6-101.5)	38.2 ± 3.0** 44		25.9 ± 2.4 57	
вес тела					
254.3 ± 3.5 101	9, D9Rat63 (46.9)	261.6 ± 8.5* 18	260.1 ± 4.3 55	238.9 ± 7.4 27	0.9
вес почек					
1.51 ± 0.02 101	1, D1Rat86 (281.2)	1.43 ± 0.04†† 30	1.58 ± 0.04 42	1.50 ± 0.03 29	-3.3
	5, D5Rat11- D5Rat85 (68.8- 92.7)	1.48 ± 0.03† 29	1.59 ± 0.03 42	1.44 ± 0.04†† 30	6.5
	7, D7Rat150- D7Rat51 (36.6-54.6)	1.49 ± 0.03* 43	1.50 ± 0.04 45	1.62 ± 0.05 13	0.9
	9, D9Rat63 (46.9)	1.53 ± 0.04 18	1.55 ± 0.03 56	1.42 ± 0.04† 27	1.4
	16, D16 Rat73 (23.7)	1.56 ± 0.05 23	1.45 ± 0.03 51	1.59 ± 0.04†† 27	8.3
	17, D17Mit4 (65.8)	1.51 ± 0.05 19	1.56 ± 0.03 52	1.44 ± 0.04† 29	2.4
относительный вес почек					
0.599±0.006 101	1, D1Rat150 (17.5)	0.575 ± 0.014* 12	0.589 ± 0.008 45	0.615 ± 0.008 44	0.3
	3, D3Rat194- D3Rat130 (16.0-55.2)	0.622 ± 0.015** 21	0.601 ± 0.008 52	0.576 ± 0.008 28	0.1
	6, D6Rat143 (48.1)	0.609 ± 0.007* 70	0.571 ± 0.011 23	0.573 ± 0.012 7	-1.1
	11, D11Rat28 (15.3)	0.622 ± 0.012†† 21	0.584 ± 0.006 55	0.609 ± 0.014 24	-4.9
	11, D11Rat7	0.618 ± 0.011††	0.582 ± 0.006	0.615 ± 0.016	-23.0

	(51.1)	26	54	20	
	12, D12Rat2- D12Rat91 (13.8-20.0)	0.574 ± 0.016* 18	0.595 ± 0.006 52	0.618 ± 0.011 30	0.1
	16, D16Rat73 (23.7)	0.609 ± 0.010 [†] 23	0.580 ± 0.007 49	0.621 ± 0.012 ^{††} 28	5.8
	17, D17Rat107 (11.8)	0.620 ± 0.010** 28	0.595 ± 0.008 54	0.572 ± 0.011 18	-0.0
вес сердца					
0.945±0.012 101	1, D1Rat76 (252.2)	0.886 ± 0.031* 23	0.959 ± 0.015 56	0.972 ± 0.019 22	-0.7
	6, D6Rat165- D6Rat66 (103.5-121.4)	0.957 ± 0.024 22	0.964 ± 0.014 55	0.887 ± 0.031 [†] 21	1.2
	14, D14Rat87 (66.6)	0.903 ± 0.024** 27	0.943 ± 0.015 49	1.000 ± 0.023 24	0.2
относительный вес сердца					
0.375±0.004 100	1, D1Rat86 (281.2)	0.395 ± 0.010* 29	0.368 ± 0.005 42	0.365 ± 0.006 29	-0.8
	4, D4Rat140 (243.5)	0.396 ± 0.011* 27	0.366 ± 0.005 47	0.369 ± 0.006 26	-1.2
	5, D5Rat6 (56.1)	0.359 ± 0.005*** 28	0.378 ± 0.007 48	0.388 ± 0.006 24	-0.3
вес надпочечников					
36.07 ± 0.48 102	8, D8Rat76 (114.7)	34.92 ± 1.00* 24	35.76 ± 0.67 51	38.00 ± 1.06 21	0.5
	19, D19Rat26 (31.7)	34.53 ± 0.71 [†] 36	37.50 ± 0.88 40	36.00 ± 0.77 26	-3.0
	X, DXRat93 (88.6)	37.61 ± 0.75** 44		34.90 ± 0.59 58	
относительный вес надпочечников					
14.47 ± 0.27 102	7, D7Rat32 (25.5)	13.37 ± 0.35 ^{††} 26	15.14 ± 0.40 55	14.08 ± 0.54 21	-4.0
	9, D9Rat100 (101.2)	13.60 ± 0.43** 25	14.29 ± 0.37 54	15.84 ± 0.59 23	0.4
	14, D14Rat18 (86.0)	15.34 ± 0.80* 20	14.63 ± 0.35 54	13.55 ± 0.36 28	0.2
конц. кортикостерона в плазме крови в покое					
3.25 ± 0.35 99	3, D3Rat146 (155.1)	2.19 ± 0.42** 24	3.04 ± 0.49 49	4.63 ± 0.81 26	0.3
	14, D14Rat5 (11.9)	4.19 ± 0.62** 46	2.87 ± 0.42 40	1.66 ± 0.52 14	-0.0
конц. кортикостерона в плазме крови при стрессе					
31.82 ± 0.57 103	1, D1Rat131 (159.2)	30.43 ± 1.25 28	33.29 ± 0.86 46	30.87 ± 0.77 [†] 28	-12.0
	4, D4Rat17 (46.6)	35.84 ± 2.98 5	32.11 ± 0.76 60	30.21 ± 0.64 36	-0.3

	5, D5Mco10 (171.7)	32.34 ± 0.86 25	30.33 ± 0.66 54	34.14 ± 1.44 [†] 22	3.2
	7, D7Rat173 (138.1)	34.71 ± 1.46* 19	30.89 ± 0.67 53	30.92 ± 0.91 30	-1.0
	16, D16Rat32 (10.3)	28.70 ± 0.98** 21	31.79 ± 0.62 58	33.80 ± 1.38 23	-0.2
	20, D20Rat47 (4.06)	32.52 ± 1.05 26	30.26 ± 0.65 53	33.69 ± 1.25 [†] 23	4.9
прирост конц. кортикостерона в плазме крови при стрессе					
2.27 ± 0.07 100	3, D3Rat146 (155.1)	2.51 ± 0.14* 24	2.35 ± 0.11 49	1.92 ± 0.13 26	0.5
	4, D4Rat27 (137.8)	2.28 ± 0.15 30	2.40 ± 0.10 52	1.86 ± 0.16 ^{††} 18	1.6
	11, D11Rat28- D11Rat15 (15.3-34.1)	2.18 ± 0.16 22	2.42 ± 0.10 54	1.99 ± 0.12 ^{††} 24	3.5
	14, D14Rat5 (11.9)	2.09 ± 0.11** 46	2.30 ± 0.11 40	2.76 ± 0.19 14	0.4
	18, D18Rat106 (13.2)	2.01 ± 0.13 ^{††} 32	2.47 ± 0.09 51	2.13 ± 0.21 17	-6.7
	X, DXRat26- DXRat93 (45.1-88.6)	2.48 ± 0.11* 43		2.11 ± 0.10 57	

H/H – гомозигота по аллелям крыс НИСАГ; W/W – гомозигота по аллелям крыс WAG; H/W – гетерозигота; ^ΔMb – мегабазы; *p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 – по сравнению с W/W; [†] p < 0.05, ^{††} p < 0.01 – по сравнению с H/W; # – степень доминирования;

3.1.3. Определение генетических локусов (QTLs), ассоциированных с признаками, характеризующими межлинейные различия в группе самцов гибридов F₂ (НИСАГxWAG) в возрасте 6-и месяцев

Графики распределения значений LOD балла для изучаемых признаков в группе самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 6-и месяцев, представлены ниже на Рисунках 21 - 24.

Описание QTLs, для которых были найдены статистически высокодостоверные ассоциации с изучаемыми признаками в группе самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 6-и месяцев, дано в Таблице 9, а описание QTLs, охарактеризованных статистически вероятными ассоциациями с признаками, дано в Таблице 10. Некоторые QTLs были зарегистрированы в базе данных RGD. Их названия, присвоенные при

регистрации, даны красным цветом в Таблицах 9 и 10. Согласно данным базы RGD, все найденные нами локусы, ассоциированные с признаками, определяющими уровень АД, а также почти все остальные локусы, ассоциированные с другими признаками, изучаемыми в нашей работе, перекрываются с QTLs, ассоциированными с АД, которые были описаны для других гипертензивных линий крыс (см. обозначение # в первом столбце в Таблицах 9 и 10).

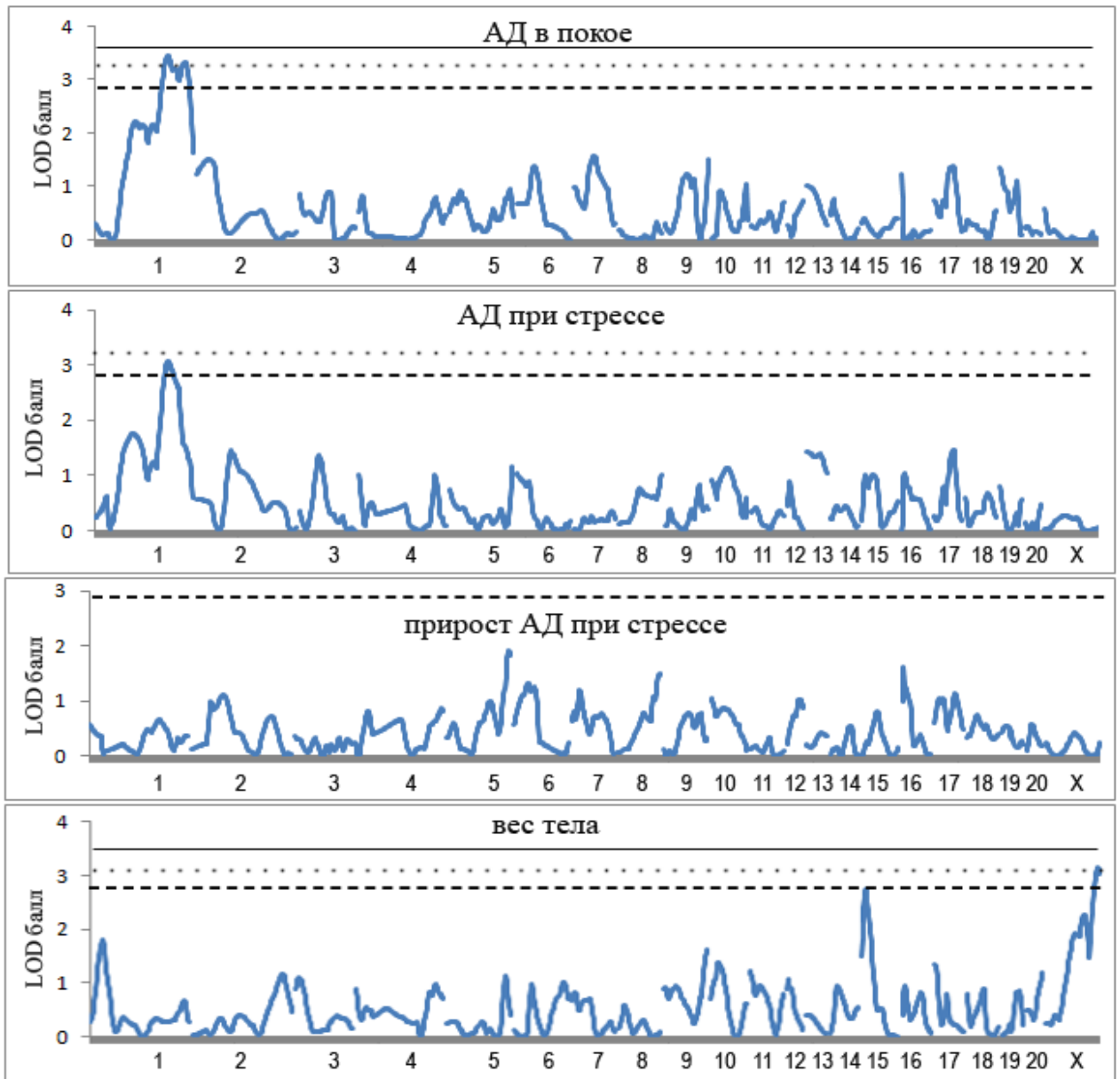


Рисунок 21. Графики распределения значений LOD балла для признаков АД и веса тела в группе самцов гибридов F₂ (НИСАГ х WAG) в возрасте 6-и месяцев. По оси X даны номера хромосом. Пороговые значения для анализа сцепления (experimentwise threshold): пунктирная линия соответствует p=0.05, точечная линия соответствует p=0.025, прямая линия соответствует p=0.01.

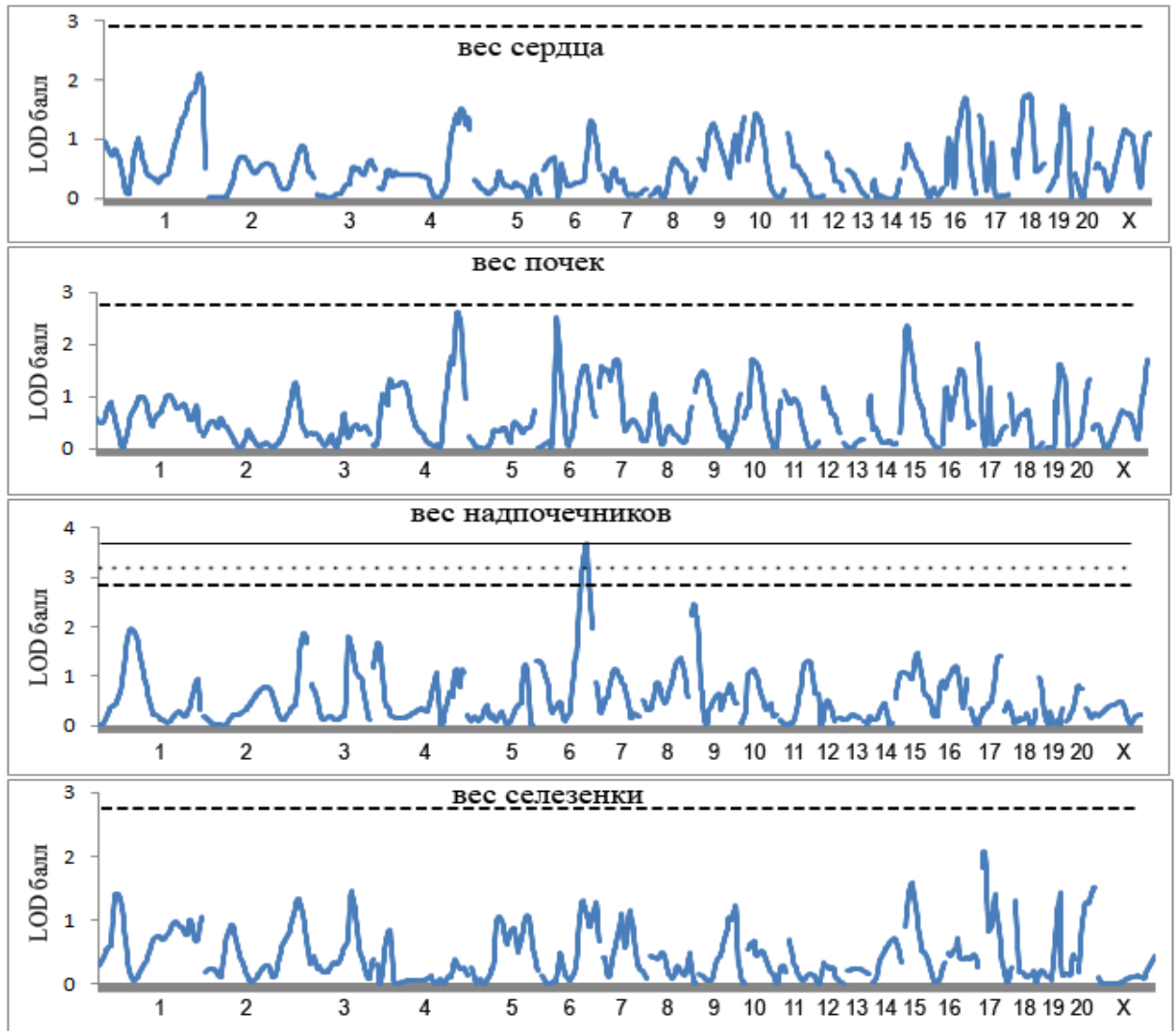


Рисунок 22. Графики распределения значений LOD балла для весовых признаков органов-мишеней в группе самцов гибридов F₂ (НИСАГ x WAG) в возрасте 6-и месяцев. По оси X даны номера хромосом. Пороговые значения для анализа сцепления (experimentwise threshold): пунктирная линия соответствует $p=0.05$, точечная линия соответствует $p=0.025$, прямая линия соответствует $p=0.01$.

Многие из найденных в нашей работе локусов, ассоциированных с изучаемыми признаками, перекрывается с QTLs, описанными для этих же признаков при анализе других линий крыс, в том числе гипертензивных, однако, ассоциация некоторых локусов с признаками была описана нами впервые, что отмечено в последней колонке Таблиц 9 и 10.

Из Таблиц 11 и 12, в которых представлено описание эффектов аллелей в найденных QTLs, видно, что присутствие аллелей крыс НИСАГ в некоторых локусах ассоциируются с увеличением значения признака, а в других QTLs - с его снижением. Для ряда локусов эффекты на фенотип

отмечаются у гетерозигот. Однако, следует отметить, что в данной возрастной группе животных во всех QTLs, ассоциированных с признаками АД в покое и АД при стрессе, присутствие аллелей крыс НИСАГ приводило к достоверному увеличению значения признака.

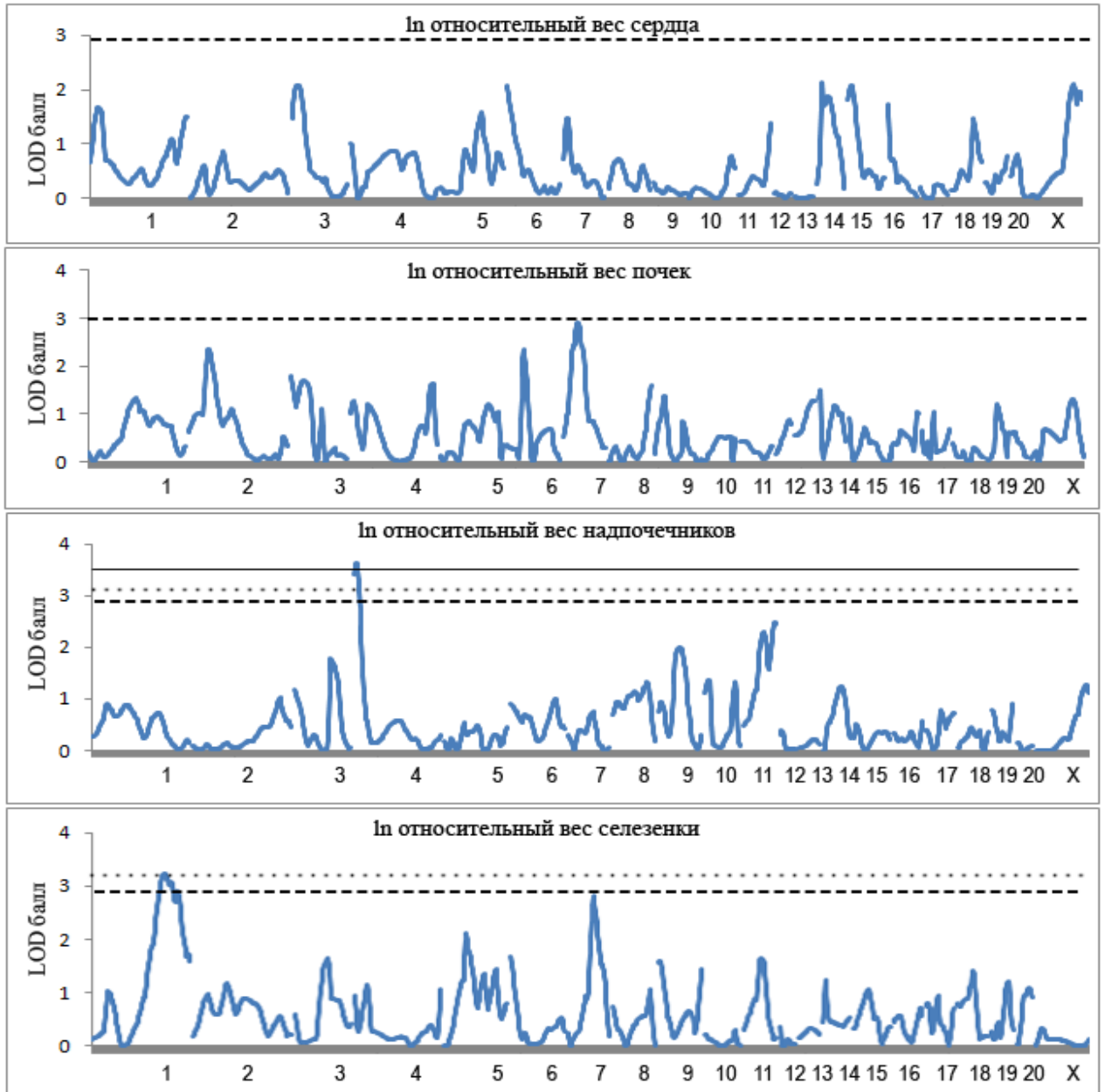


Рисунок 23. Графики распределения значений LOD балла для признаков относительного веса органов-мишеней в группе самцов гибридов F₂ (НИСАГ x WAG) в возрасте 6-и месяцев. По оси X даны номера хромосом. Пороговые значения для анализа сцепления (experimentwise threshold): пунктирная линия соответствует $p=0.05$, точечная линия соответствует $p=0.025$, прямая линия соответствует $p=0.01$.



Рисунок 24. Графики распределения значений LOD балла для признаков концентрации кортикостерона в плазме крови в покое и при стрессе и приростом уровня кортикостерона в плазме крови при стрессе в группе самцов гибридов F_2 (НИСАГ x WAG) в возрасте 6-и месяцев. По оси X даны номера хромосом. Пороговые значения для анализа сцепления (experimentwise threshold): пунктирная линия соответствует $p=0.05$, точечная линия соответствует $p=0.025$, прямая линия соответствует $p=0.01$.

Данные, представленные в Таблицах 9-12 позволяют предположить, что генетический контроль изучаемых признаков в группе самцов гибридов F_2 (НИСАГxWAG) в возрасте 6-и месяцев значительно отличается от генетического контроля тех же признаков в группе более молодых животных. Было найдено всего пять локусов, картированных в одинаковые участки генома в обеих возрастных группах: локус на хромосоме 7, ассоциированный с абсолютным весом почек, локусы на хромосомах 3, 6 и 7, ассоциированные с относительным весом почек, и локус на хромосоме 1, ассоциированный с весом сердца. Однако, эффекты аллелей крыс НИСАГ не во всех этих локусах были одинаковы у крыс двух возрастов, что позволяет предполагать существование межвозрастных различий в механизмах регуляции признаков и в этих локусах.

Таблица 9. QTLs, охарактеризованные статистически высокодостоверными ассоциациями с признаками крыс F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 6-и месяцев

Хромосома	Маркер в пике локуса (Mb ^Δ)	Протяженность локуса, Mb ^Δ , название QTL в RGD	LOD балл	P Experiment-wise	Перекрывается с QTL для того же признака у других линий крыс, ссылка
АД в покое					
1 [#]	D1Rat168-D1Rat76 (224.2-252.2)	190 – 274 Bp306 Blood pressure QTL 306	3.44	0.025	30 QTLs http://rgd.mcw.edu/
АД при стрессе					
1 [#]	D1Rat168 (224.2)	194 – 250 Bp307 Blood pressure QTL 307	3.06	0.05	novel
вес тела					
15 [#]	D15Rat80 (30.3)	12-40	2.76	0.05	LEW, (Bonné <i>et al.</i> , 2002)
X	DXRat104 (141.3)	134-156.0 Bw174 Body weight QTL 174	3.17	0.025	novel
вес надпочечников					
6 [#]	D6Rat66 (121.4)	114-138 Gmadr3 Adrenal mass QTL 3	3.68	0.01	novel
In_ относительный вес надпочечников					
4 [#]	D4Rat136 (9.7)	0-30	3.64	0.01	novel
In_ относительный вес селезенки					
1 [#]	D1Rat168 (224.2)	188-260	3.23	0.025	novel
In_ конц. кортикостерона в плазме крови при стрессе					
9 [#]	D9Rat55 (77.7)	48-92 Srert7 Stress Responsive Cort QTL 7	3.33	0.025	novel
19	D19Rat28 (5.1)	0-18 Srert9 Stress Responsive Cort QTL 9	2.89	0.05	novel

^ΔMb – мегабазы, т.е. положение маркера на хромосоме, выраженное в миллионах нуклеотидов от начала хромосомы; [#] локусы, ассоциированные с уровнем АД согласно аннотации в базе данных Rat Genome Database (rgd.mcw.edu); Красным дано название локусов согласно их регистрации в базе данных Rat Genome Database (rgd.mcw.edu);

Таблица 10. QTLs, охарактеризованные статистически вероятными ассоциациями с признаками крыс F₂ (НИСАГ x WAG) в возрасте 6-и месяцев

Хромосома	Маркер в пике локуса (Mb ^Δ)	Протяжен-ность локуса, Mb ^Δ , название QTL в RGD	LOD балл	P Chromosome-wise	Перекрывается с QTL для того же признака у других линий крыс, ссылка
АД в покое					
1 [#]	D1Rat183 (138.1)	94-160	2.23	0.025	многочисленные QTLs http://rgd.mcw.edu/
7 [#]	D7Rat165 (73.5)	56-122	1.58	0.05	SS, (Moreno <i>et al.</i> , 2003) SS, (Crespo <i>et al.</i> , 2011)
прирост АД при стрессе					
5 [#]	D5Mco10 (171.7)	150-177.2	1.92	0.05	SS, (Moreno <i>et al.</i> , 2003)
16 [#]	D16Rat87- D16Rat32 (4.1-10.3)	0-30	1.61	0.05	SS, (Moujahidine <i>et al.</i> , 2002)
вес тела					
1 [#]	D1Rat234 (48.6)	28-68	1.82	0.05	WOKW, (Kloting <i>et al.</i> , 2001) LEW, (Marissal-Arvy <i>et al.</i> , 2004)
9 [#]	D9Rat47 (117.9)	96-121.4	1.63	0.05	novel
X	DXRat34 (101.5)	72-130	2.27	0.025	novel
вес почек					
4	D4Rat68 (233.3)	204-242 Kidm48 Kidney mass QTL 48	2.61	0.01	novel
6 [#]	D6Rat143 (48.1)	42-60 Kidm49 Kidney mass QTL 49	2.52	0.01	novel
6 [#]	D6Rat66 (121.4)	92-144	1.58	0.05	novel
7 [#]	D7Rat165 (73.5)	0-88	1.72	0.05	SS, (Moreno <i>et al.</i> , 2003) SHR, (Hodúlová <i>et al.</i> , 2014)
10 [#]	D10Rat43 (22.3)	10-58 Kidm50 Kidney mass QTL 50	1.72	0.05	LH, (Bilusic <i>et al.</i> , 2004)
15 [#]	D15Rat80 (30.3)	18-50 Kidm51 Kidney mass QTL 51	2.37	0.01	novel
17 [#]	D17Rat107	0-24	2.04	0.025	LH, (Bilusic <i>et al.</i> , 2004)

	(11.8)	Kidm52 Kidney mass QTL 52			PD, (Seda <i>et al.</i> , 2005)
19 [#]	D19Rat91 (51.0)	30-60	1.63	0.05	SS, (Garrett <i>et al.</i> , 2003)
X	D0Mco53 (156.0)	138-160.7	1.77	0.05	novel
In относительный вес почек					
2 [#]	D2Rat17 (67.1)	50-86	2.36	0.025	HTG, (Ueno <i>et al.</i> , 2003) SS, (Duong <i>et al.</i> , 2006)
3 [#]	D3Rat56- D3Rat130 (2.6-55.2)	0-62 Kidm53 Kidney mass QTL 53	1.79	0.05	SS, (Duong <i>et al.</i> , 2006)
4	D4Rat68 (233.3)	216-242	1.63	0.05	PD, (Seda <i>et al.</i> , 2005)
6 [#]	D6Rat143 (48.1)	42-60 Kidm54 Kidney mass QTL 54	2.34	0.01	novel
7 [#]	D7Rat51- D7Rat165 (54.6 – 73.5)	44-84 Kidm47 Kidney mass QTL 47	2.91	0.01	novel
14	D14Rat78 (17.4)	0-22	1.51	0.05	novel
вес сердца					
1 [#]	D1Rat81 (272.2)	210-278	2.11	0.025	LH, (Bilusic <i>et al.</i> , 2004)
16 [#]	D16Rat96 (49.9)	28-66	1.70	0.05	novel
18 [#]	D18Rat96 (40.5)	18-58	1.76	0.025	SS, (Duong <i>et al.</i> , 2006)
19 [#]	D19Rat91 (51.0)	28-60	1.56	0.05	novel
In относительный вес сердца					
1 [#]	D1Rat234 (48.6)	16-74	1.67	0.05	novel
3 [#]	D3Rat194 (16.0)	0-44	2.08	0.025	SHR, (Inomata <i>et al.</i> , 2005) SS, (Duong <i>et al.</i> , 2006)
6 [#]	D6Rat80 (1.1)	0-26	2.09	0.025	SS, (Herrera <i>et al.</i> , 2006)
14 [#]	D14Rat55 (27.5)	20-68	2.12	0.025	novel
15 [#]	D15Rat76- D15Rat80 (13.0-30.3)	0-42	2.08	0.025	novel
16 [#]	D16Rat87 (4.1)	0-18	1.72	0.05	SS, (Duong <i>et al.</i> , 2006)
X	DXRat140	112-156	2.10	0.025	novel

	(128.9)				
вес надпочечников					
1#	D1Rat30 (107.1)	78-138 Gmadr2 Adrenal mass QTL 2	1.98	0.05	F344, (Solberg <i>et al.</i> , 2006) Stress responsive
2#	D2Rat66 (268.1)	252-285.1	1.88	0.05	novel
3#	D3Rat27 (99.3)	94-136	1.81	0.025	novel
4#	D4Rat136 (9.7)	0-42	1.69	0.05	novel
9#	D9Rat44 (2.8)	0-24 Gmadr4 Adrenal mass QTL 4	2.46	0.01	novel
15#	D15Rat68 (67.1)	12-104	1.46	0.05	novel
In_ относительный вес надпочечников					
9#	D9Rat63 (46.9)	38-78 Gmadr5 Adrenal mass QTL 5	2.00	0.025	novel
11#	D11Rat7 (51.1)	34-68 Gmadr6 Adrenal mass QTL 6	2.29	0.01	novel
11#	D11Rat50 (90.1)	68-93.5 Gmadr7 Adrenal mass QTL 7	2.49	0.01	novel
вес селезенки					
15#	D15Rat80 (30.3)	0-54	1.59	0.05	novel
17#	D17Rat107 (11.8)	0-28	2.09	0.01	novel
19	D19Rat47 (24.4)	12-32	1.45	0.05	novel
20#	D20Rat16 (49.2)	8-57.7	1.51	0.05	novel
In_ относительный вес селезенки					
3#	D3Rat31 (87.8)	68-130	1.64	0.05	novel
5#	D5Rat11 (68.8)	46-88	2.12	0.025	novel
6#	D6Rat80 (1.1)	0-18	1.67	0.05	novel
7#	D7Rat42 (92.9)	86-112	2.81	0.01	novel
9#	D9Rat44 (2.8)	0-28	1.59	0.05	novel
11#	D11Rat7	20-66	1.66	0.05	novel

	(51.1)				
In конц. кортикостерона в плазме крови в покое					
1#	D1Rat234 (48.6)	30-54 Scort23 Serum corticosterone level QTL 23	2.69	0.01	novel
1#	D1Rat81 (272.2)	264-280 Scort24 Serum corticosterone level QTL 24	2.13	0.025	LH, (Bilusic <i>et al.</i> , 2004)
2#	D2Rat224- D2Rat157 (173.4- 215.3)	146-228	1.77	0.05	F344, (Solberg <i>et al.</i> , 2006) Stress responsive
4	D4Rat140 (243.5)	226-248.3 Scort25 Serum corticosterone level QTL 25	2.15	0.025	novel
5#	D5Rat93 (157.4)	140-164 Scort26 Serum corticosterone level QTL 26	2.06	0.025	novel
7#	D7Rat165 (73.5)	66-86 Scort27 Serum corticosterone level QTL 27	2.13	0.01	novel
10#	D10Rat43- D10Rat58 (22.3-69.8)	40-56	2.15	0.01	F344, (Potenza <i>et al.</i> , 2004) Stress responsive F344, (Marissal-Arvy <i>et al.</i> , 2014b)
11#	D11Rat50 (90.1)	78-93.5	1.79	0.025	novel
17#	D17Rat12 (29.6)	14-36 Scort28 Serum corticosterone level QTL 28	2.04	0.025	F344, (Marissal-Arvy <i>et al.</i> , 2014b)
19#	D19Rat91 (51.0)	26-56	1.41	0.05	F344, (Marissal-Arvy <i>et al.</i> , 2014b)
In конц. кортикостерона в плазме крови при стрессе					
6#	D6Rat66 (121.4)	100-128 Srcrt6 Stress Responsive Cort QTL 6	2.50	0.01	F344, (Solberg <i>et al.</i> , 2006) Stress responsive
14#	D14Rat55 (27.5)	20-78	1.62	0.025	novel
15#	D15Rat112 (54.9)	16-80 Srcrt8	2.18	0.01	novel

		Stress Responsive Cort QTL 8			
прирост конц. кортикостерона в плазме крови при стрессе					
1 [#]	D1Rat234 (48.6)	28-54	2.08	0.025	novel
1 [#]	D1Rat81 (272.2)	264-278	2.49	0.01	novel
5 [#]	D5Rat93 (157.4)	140-162	1.92	0.025	novel
6 [#]	D6Rat66 (121.4)	102-128	2.12	0.025	F344, (Solberg <i>et al.</i> , 2006) Stress responsive
9 [#]	D9Rat5 (93.2)	78-121.4	1.76	0.05	novel
19	D19Rat28 (5.1)	0-16	1.57	0.05	novel

^ΔMb – мегабазы, т.е. положение маркера на хромосоме, выраженное в миллионах нуклеотидов от начала хромосомы;

[#] локусы, ассоциированные с уровнем АД согласно аннотации в базе данных Rat Genome Database (rgd.mcw.edu);

Красным дано название локусов согласно их регистрации в базе данных Rat Genome Database (rgd.mcw.edu);

Все локусы, ассоциированные с признаками уровня АД, в двух возрастных группах различались. В молодой группе животных локусы, ассоциированные с уровнем АД в покое, были найдены на хромосомах 11 и 20. В группе животных в возрасте 6-и месяцев с уровнем АД в покое были ассоциированы локусы на хромосомах 1 и 7.

Для признака уровень АД при стрессе в группе молодых животных было найдено четыре QTLs, а в группе крыс в возрасте 6-и месяцев был найден только один локус.

Для признака прирост уровня АД при стрессе в группе молодых животных было найдено четыре QTLs, а в группе крыс в возрасте 6-и месяцев было найдено только два QTLs, локализованных на других хромосомах по сравнению с молодой группой животных.

Таблица 11. Эффекты аллелей в QTLs, для которых были найдены статистически высокодостоверные ассоциации с признаками в группе самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 6-и месяцев

значение признака у крыс F ₂ (НИСАГ x WAG) n	Хромосома, Маркер (Mb ^Δ)	генотип			D [#]
		H/H M ± SEM n	H/W M ± SEM n	W/W M ± SEM n	
АД в покое					
164.4 ± 1.6 125	1, D1Rat168 (224.2)	175.5 ± 3.8** 28	161.3 ± 2.0 64	160.9 ± 3.0 33	-1.0
	1, D1Rat76 (252.2)	173.8 ± 3.3*** 32	163.7 ± 2.2 55	157.5 ± 2.8 38	-0.2
АД при стрессе					
172.2 ± 1.8 122	1, D1Rat168 (224.2)	182.6 ± 4.6** 27	171.8 ± 2.0 63	164.2 ± 3.6 32	-0.2
вес тела					
297.0 ± 3.7 126	15, D15Rat80 (30.3)	317.0 ± 7.4** 32	292.3 ± 5.1 66	285.4 ± 6.7 28	-0.6
	X, DXRat104 (141.3)	308.9 ± 5.1*** 69		282.7 ± 4.9 57	-22.6
вес надпочечников					
39.42 ± 0.52 126	6, D6Rat66 (121.4)	40.12 ± 0.90** 34	40.70 ± 0.72 63	35.83 ± 0.98 29	1.3
относительный вес надпочечников					
13.43 ± 0.19 126	4, D4Rat136 (9.7)	13.36 ± 0.32 [†] 8	14.26 ± 0.27 49	12.83 ± 0.27 ^{†††} 68	4.4
относительный вес селезенки					
0.219±0.003 101	1, D1Rat168 (224.2)	0.206 ± 0.006*** 24	0.215 ± 0.005 49	0.238 ± 0.007 ^{††} 28	0.4
конц. кортикостерона в плазме крови при стрессе					
25.36 ± 0.89 124	9, D9Rat55 (77.7)	22.02 ± 1.53 ^{††} 29	28.25 ± 1.27 65	22.35 ± 1.64 ^{††} 30	-36.8
	19, D19Rat28 (5.1)	24.33 ± 1.42 37	28.01 ± 1.39 55	20.66 ± 1.58 ^{†††} 27	3.0

H/H – гомозигота по аллелям крыс НИСАГ; W/W – гомозигота по аллелям крыс WAG; H/W – гетерозигота; ^ΔMb – мегабазы;

** p < 0.01, *** p < 0.001 - по сравнению с W/W;

[†] p < 0.05, ^{††} p < 0.01, ^{†††} p < 0.001 – по сравнению с H/W;

[#] - степень доминирования;

Таблица 12. Эффекты аллелей в QTLs, для которых были найдены статистически вероятные ассоциации с признаками в группе самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 6-и месяцев

значение признака у крыс F ₂ (НИСАГ x WAG) n	Хромосома, Маркер (Mb ^A)	ГЕНОТИП			D [#]
		H/H M ± SEM n	H/W M ± SEM n	W/W M ± SEM n	
АД в покое					
164.4 ± 1.6 125	1, D1Rat183 (138.1)	171.3 ± 3.5** 31	164.5 ± 2.2 62	157.5 ± 2.9 32	0.0
	7, D7Rat165 (73.5)	168.4 ± 2.3** 60	161.7 ± 2.6 53	156.3 ± 3.8 12	-0.1
прирост АД при стрессе					
7.5 ± 1.9 122	5, D5Mco10 (171.7)	11.7 ± 4.7 27	3.3 ± 2.3 73	16.6 ± 4.2 ^{††} 22	4.4
	16, D16Rat87- D16Rat32 (4.1-10.3)	1.0 ± 3.9 ^{††} 25	10.8 ± 2.7 71	5.0 ± 3.4 26	-3.9
вес тела					
297.0 ± 3.7 126	1, D1Rat234 (48.6)	280.0 ± 8.6 [†] 32	305.3 ± 4.6 65	297.2 ± 7.4 29	-1.9
	9, D9Rat47 (117.9)	281.7 ± 6.7 ^{††} 32	306.7 ± 5.8 55	295.9 ± 6.5 39	-2.5
	X, DXRat34 (101.5)	308.3 ± 5.7** 60		286.8 ± 4.6 66	-27.7
вес почек					
1.87 ± 0.03 125	4, D4Rat68 (233.3)	1.70 ± 0.06 ^{††} 24	1.92 ± 0.03 76	1.85 ± 0.06 25	-1.9
	6, D6Rat143 (48.1)	1.77 ± 0.04* 51	1.92 ± 0.04 60	2.02 ± 0.09 14	-0.2
	6, D6Rat66 (121.4)	1.94 ± 0.05* 34	1.88 ± 0.04 63	1.74 ± 0.06 28	0.4
	7, D7Rat165 (73.5)	1.79 ± 0.04 [†] 60	1.93 ± 0.04 53	1.98 ± 0.10 12	-0.5
	10, D10Rat43 (22.3)	1.96 ± 0.06** 34	1.87 ± 0.03 63	1.75 ± 0.05 [†] 28	0.1
	15, D15Rat80 (30.3)	2.01 ± 0.06** 31	1.83 ± 0.03 66	1.79 ± 0.05 28	-0.6
	17, D17Rat107 (11.8)	1.79 ± 0.05 [†] 29	1.93 ± 0.04 72	1.76 ± 0.05 ^{††} 24	10.3
	19, D19Rat91 (51.0)	1.84 ± 0.04* 52	1.84 ± 0.04 58	2.04 ± 0.08 [†] 15	1.0
	X, D0Mco53 (156.0)	1.93 ± 0.04** 71		1.78 ± 0.04 54	-24.7

относительный вес почек					
0.630±0.005 126	2, D2Rat17 (67.1)	0.609 ± 0.010** 33	0.631 ± 0.007 63	0.653 ± 0.010 30	0.0
	3, D3Rat56 (2.6)	0.646 ± 0.007*** 39	0.632 ± 0.008 62	0.602 ± 0.007†† 25	0.4
	4, D4Rat68 (233.3)	0.606 ± 0.010†† 25	0.642 ± 0.007 76	0.620 ± 0.010 25	-4.1
	6, D6Rat143 (48.1)	0.615 ± 0.006** 51	0.635 ± 0.008 60	0.666 ± 0.015 15	0.2
	7, D7Rat51- D7Rat165 (54.6 -73.5)	0.614 ± 0.008** 47	0.634 ± 0.006 62	0.664 ± 0.015 17	0.2
	14, D14Rat78 (17.4)	0.620 ± 0.008* 47	0.631 ± 0.007 63	0.659 ± 0.013 16	0.4
вес сердца					
1.095±0.012 126	1, D1Rat81 (272.2)	1.152 ± 0.024* 32	1.070 ± 0.017 55	1.082 ± 0.022 39	-1.3
	16, D16Rat96 (49.9)	1.082 ± 0.024 30	1.125 ± 0.016 63	1.048 ± 0.026† 33	3.5
	18, D18Rat96 (40.5)	1.153 ± 0.019** 31	1.075 ± 0.019 55	1.077 ± 0.021† 40	-1.1
	19, D19Rat91 (51.0)	1.099 ± 0.020 52	1.072 ± 0.016 58	1.161 ± 0.039† 16	1.9
относительный вес сердца					
0.371±0.003 126	1, D1Rat234 (48.6)	0.380 ± 0.006† 32	0.364 ± 0.003 65	0.376 ± 0.006 29	-7.0
	3, D3Rat194 (16.0)	0.384 ± 0.005** 37	0.367 ± 0.004 64	0.361 ± 0.006 25	-0.5
	6, D6Rat80 (1.1)	0.381 ± 0.007** 24	0.374 ± 0.004 66	0.358 ± 0.005† 36	0.4
	14, D14Rat55 (27.5)	0.363 ± 0.007 23	0.378 ± 0.004 64	0.363 ± 0.005† 39	-
	15, D15Rat76- D15Rat80 (13.0-30.3)	0.358 ± 0.005* 32	0.373 ± 0.003 66	0.380 ± 0.007 28	-0.4
	16, D16Rat87 (4.1)	0.384 ± 0.007† 27	0.365 ± 0.003 73	0.373 ± 0.005 26	-2.5
	X, DXRat140 (128.9)	0.363 ± 0.004** 62		0.379 ± 0.004 62	46.4
вес надпочечников					
39.42 ± 0.52 126	1, D1Rat30 (107.1)	39.32 ± 0.90 28	38.39 ± 0.68 72	42.32 ± 1.24†† 25	1.6
	2, D2Rat66 (268.1)	36.54 ± 1.17†† 24	40.52 ± 0.72 64	39.39 ± 0.86 38	-1.8
	3, D3Rat27 (99.3)	36.63 ± 1.10*†† 27	40.13 ± 0.70 61	40.26 ± 0.96 38	-0.9
	4, D4Rat136 (9.7)	40.75 ± 1.32	40.59 ± 0.81	38.34 ± 0.72†	0.9

		8	49	68	
	9, D9Rat44 (2.8)	42.00 ± 0.90 ^{†††} 29	38.04 ± 0.69 67	39.79 ± 1.15 29	-2.6
	15, D15Rat68 (67.1)	41.71 ± 0.91 ^{*†} 31	38.77 ± 0.74 65	38.47 ± 1.03 30	-0.8
относительный вес надпочечников					
13.43 ± 0.19 126	9, D9Rat63 (46.9)	12.51 ± 0.30 ^{**††} 32	13.62 ± 0.25 66	14.01 ± 0.47 28	-0.5
	11, D11Rat7 (51.1)	13.98 ± 0.30 ^{**} 42	13.49 ± 0.29 59	12.33 ± 0.40 [†] 23	0.4
	11, D11Rat50 (90.1)	13.60 ± 0.40 [*] 32	13.80 ± 0.25 65	12.39 ± 0.38 ^{††} 29	1.3
вес селезенки					
0.68 ± 0.02 103	15, D15Rat80 (30.3)	0.73 ± 0.03 [*] 26	0.67 ± 0.02 56	0.63 ± 0.03 21	-0.2
	17, D17Rat107 (11.8)	0.63 ± 0.03 [†] 20	0.71 ± 0.02 64	0.61 ± 0.03 ^{††} 19	9.0
	19, D19Rat47 (24.4)	0.75 ± 0.05 24	0.65 ± 0.02 54	0.66 ± 0.02 25	-1.2
	20, D20Rat16 (49.2)	0.73 ± 0.03 ^{***} 26	0.67 ± 0.02 61	0.60 ± 0.02 16	0.1
относительный вес селезенки					
0.219±0.003 101	3, D3Rat31 (87.8)	0.226 ± 0.005 ^{**} 47	0.217 ± 0.005 40	0.200 ± 0.008 14	0.3
	5, D5Rat11 (68.8)	0.237 ± 0.009 [*] 24	0.213 ± 0.005 51	0.214 ± 0.003 26	-1.1
	6, D6Rat80 (1.1)	0.199 ± 0.006 [*] 17	0.224 ± 0.005 56	0.221 ± 0.006 28	-1.3
	7, D7Rat42 (92.9)	0.237 ± 0.007 ^{**} 31	0.212 ± 0.006 41	0.210 ± 0.004 29	-0.9
	9, D9Rat44 (2.8)	0.206 ± 0.007 [†] 26	0.226 ± 0.005 53	0.217 ± 0.007 22	-2.6
	11, D11Rat7 (51.1)	0.213 ± 0.006 28	0.227 ± 0.005 52	0.209 ± 0.008 19	8.0
конц. кортикостерона в плазме крови в покое					
2.07 ± 0.20 126	1, D1Rat234 (48.6)	2.45 ± 0.51 32	1.51 ± 0.16 65	2.93 ± 0.51 [†] 29	4.9
	1, D1Rat81 (272.2)	1.53 ± 0.28 [†] 30	2.60 ± 0.34 62	1.59 ± 0.30 [†] 33	-34.7
	2, D2Rat224- D2Rat157 (173.4-215.3)	1.84 ± 0.47 30	1.90 ± 0.27 61	2.58 ± 0.38 35	0.8
	4, D4Rat140 (243.5)	3.00 ± 0.55 [†] 30	1.79 ± 0.24 67	1.76 ± 0.34 29	-1.0
	5, D5Rat93 (157.4)	1.43 ± 0.20 ^{††} 30	2.53 ± 0.33 68	1.66 ± 0.33 28	-8.6
	7, D7Rat165	2.56 ± 0.32 [*]	1.66 ± 0.29	1.49 ± 0.31	-0.7

	(73.5)	60	53	13	
	10, D10Rat43- D10Rat58 (22.3-69.8)	1.61 ± 0.20 32	2.01 ± 0.24 72	2.94 ± 0.78 22	0.4
	11, D11Rat50 (90.1)	3.02 ± 0.58 [†] 32	1.74 ± 0.19 65	1.76 ± 0.38 29	-1.0
	17, D17Rat12 (29.6)	1.48 ± 0.22* 30	1.76 ± 0.18 66	3.34 ± 0.67 30	0.7
	19, D19Rat91 (51.0)	2.52 ± 0.36** 52	1.88 ± 0.28 58	1.33 ± 0.24 16	-0.1
конц. кортикостерона в плазме крови при стрессе					
25.36 ± 0.89 124	6, D6Rat66 (121.4)	22.46 ± 1.68 ^{††} 33	28.16 ± 1.33 62	22.69 ± 1.33 ^{††} 29	-48.6
	14, D14Rat55 (27.5)	30.22 ± 2.28* [†] 23	24.72 ± 1.26 63	23.48 ± 1.34 38	-0.6
	15, D15Rat112 (54.9)	25.35 ± 1.84* 31	26.86 ± 1.21 67	20.23 ± 1.21 25	1.6
прирост конц. кортикостерона в плазме крови при стрессе					
2.79 ± 0.07 124	1, D1Rat234 (48.6)	2.67 ± 0.17 31	2.99 ± 0.09 65	2.45 ± 0.15 ^{††} 28	3.9
	1, D1Rat81 (272.2)	3.06 ± 0.13 ^{††} 30	2.54 ± 0.11 61	2.99 ± 0.14 [†] 32	-13.9
	5, D5Rat93 (157.4)	2.95 ± 0.14 [†] 30	2.60 ± 0.10 66	3.07 ± 0.14 ^{††} 28	6.8
	6, D6Rat66 (121.4)	2.75 ± 0.12 33	2.98 ± 0.11 62	2.42 ± 0.16 ^{††} 29	2.4
	9, D9Rat5 (93.2)	2.66 ± 0.14 35	3.00 ± 0.10 57	2.55 ± 0.15 [†] 32	7.2
	19, D19Rat28 (5.1)	2.50 ± 0.14 [†] 37	2.95 ± 0.11 55	2.72 ± 0.13 27	-3.1

H/H – гомозигота по аллелям крыс НИСАГ; W/W – гомозигота по аллелям крыс WAG; H/W – гетерозигота; ^ΔMb – мегабазы;

*p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 – по сравнению с W/W;

[†]p < 0.05, ^{††}p < 0.01 – по сравнению с H/W; # - степень доминирования;

Различные генетические локусы в двух возрастных группах животных были определены и для остальных признаков, взятых в анализ. Следует отметить, что в отличие от молодой группы крыс, где было найдено несколько локусов статистически высокодостоверно ассоциированных с относительным весом почек, у более взрослых животных статистически высокодостоверные ассоциации были найдены с уровнем АД в покое и при стрессе и с абсолютным и относительным весом надпочечников, что

позволяет предполагать изменение функциональной нагрузки на почки и надпочечники в процессе развития патологии.

3.1.4. Обсуждение результатов QTL анализа

Выше представлены результаты полногеномного сканирования, проведенного с целью определения локусов, ассоциированных с генетическим контролем проявления нескольких фенотипических признаков, по которым гипертензивные крысы линии НИСАГ отличаются от нормотензивных контрольных животных. Были проанализированы как признаки, непосредственно отражающие уровень АД - АД в покое, АД при стрессе, прирост уровня АД при стрессе, так и признаки, которые могут сопровождать проявление гипертонической болезни (вес тела и органов-мишеней, а также концентрация кортикостерона в плазме крови в покое и при стрессе). Результаты работы показали, что фенотипическое проявление всех взятых в анализ признаков контролируется многими генетическими локусами, что подтвердило наличие полигенного контроля изучаемых признаков.

Согласно базе данных RGD, большинство локусов, описанных в данной работе, известны как локусы, ассоциированные с уровнем АД у других гипертензивных линий (Таблицы 5, 6, 9 и 10). Наиболее вероятно это объясняется тем, что фенотипические особенности проявления всех изучаемых признаков закрепились в линии крыс НИСАГ в результате процесса селекции по единственному признаку, а именно, приросту уровня АД в условиях рестрикционного стресса, и могут быть взаимосвязаны с развитием гипертензивного фенотипа крыс НИСАГ. Соответственно, можно предполагать, что почти все найденные нами QTLs могут содержать гены, которые либо прямо, либо опосредованно влияют на регуляцию уровня АД. Эти наблюдения хорошо согласуются с результатами, полученными при создании конгенных линий крыс, которые показывают, что QTLs, ассоциированные с повышенным уровнем АД, ассоциированы также с гипертрофией органов-мишеней (сердца и почек), что было описано при

работе с крысами SS, моделирующих соль-чувствительную форму гипертонии (Moujahidine *et al.*, 2002).

Результаты работы позволяют предполагать, что генетический контроль изучаемых нами признаков крыс НИСАГ частично совпадает с генетическим контролем этих признаков у других гипертензивных линий крыс, либо у крыс, моделирующих другие патологические состояния (см. Таблицы 5, 6, 9 и 10). Однако, мы нашли значительное количество локусов, которые были описаны нами впервые. В этих QTLs могут быть локализованы гены, влияние которых отличает стресс-чувствительную форму гипертонии от других форм гипертонической болезни. Кроме того, некоторые признаки у крыс ранее не картировались, соответственно, и все локусы таких признаков (абсолютный и относительный вес селезенки) были описаны нами впервые.

Признаки, характеризующие уровень АД (АД в покое, АД при стрессе и прирост уровня АД при стрессе) являются основными в данной работе. Ниже мы обсудим их более подробно.

3.1.4.1. Обсуждение результатов поиска QTLs, ассоциированных с уровнем АД в покое и при стрессе в группе самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев

Результаты работы позволили определить два локуса, ассоциированных с уровнем АД в покое в группе самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев. Среди них наиболее статистически значимый локус был найден на хромосоме 11 в районе маркера D11Rat7 (51.1 Mb). Ассоциация этого локуса с уровнем АД в покое была ранее описана и для крыс SHR со спонтанной гипертонией (Stoll *et al.*, 2000). Этот же локус был ассоциирован с уровнем АД и у крыс SS, моделирующих соль-чувствительную форму гипертонии, у которых, также как и в нашей работе, присутствие в локусе аллелей гипертензивных крыс приводило к снижению уровня АД (Herrera *et al.*, 2006). Локус, ассоциированный с уровнем АД в покое в группе самцов гибридов F₂(НИСАГ x WAG) в возрасте 3-4-х месяцев

на хромосоме 20 ранее был описан при исследовании крыс SS с солевой гипертензией (Moreno *et al.*, 2003).

В молодой группе животных было найдено четыре локуса, ассоциированных с уровнем АД при стрессе. Все они были локализованы на других хромосомах по сравнению с локусами, ассоциированными с АД в покое. Определить, являются ли эти локусы специфическими для крыс линии НИСАГ, либо общими с какими-либо другими линиями животных сложно, так как в разных лабораториях эксперименты по картированию генетических локусов, ассоциированных с уровнем АД в условиях стресса, проводят, используя разные типы стресса. Тем не менее, анализ данных литературы и данных, аннотированных в RGD, позволяет предположить, что описанный нами QTL на хромосоме 8, вероятно, является новым. QTL на хромосоме 9 перекрывается с локусом, ассоциированным с уровнем АД, описанным для самок линии SS, которые при содержании на низкосолевой диете получали инъекции вазоактивных веществ, в частности, норадреналина (Moreno *et al.*, 2003). Локус на хромосоме 10, ассоциированный у крыс НИСАГ с уровнем АД при стрессе, по-видимому, является новым. Однако, он перекрывается с локусом Stresp21 (Stress response QTL 21), который был описан при картировании признаков, ассоциированных с нейроэндокринной реактивностью крыс в условиях 20-минутного стресса, вызванного ограничением подвижности крыс WKHA (Wistar-Kyoto-Hyperactive), характеризующихся повышенным уровнем двигательной активности (Llamas *et al.*, 2005). У крыс WKHA локус Stresp21 был ассоциирован с весом тимуса. Кроме того, найденный нами локус на хромосоме 10, перекрывается с локусом Scort13 (Serum corticosterone level QTL 13), который был картирован при измерении уровня кортикостерона в плазме крови в условиях ограничения подвижности (restraint stress) крыс линии F344 и был ассоциирован с уровнем инсулина в плазме крови (Marissal-Arvy *et al.*, 2014b). Мы в нашей работе не изучали признаки, связанные с количеством инсулина в плазме крови, но связь между уровнем инсулина и уровнем АД

давно известна (Grassi *et al.*, 2005). Можно предполагать, что потенциальные гены-кандидаты в локусе на хромосоме 10, ассоциированном у крыс НИСАГ с уровнем АД при стрессе, могут быть задействованы в сигнальном пути инсулина. Локус на хромосоме 18, ассоциированный с уровнем АД при стрессе у крыс НИСАГ, перекрывается с локусом, который был связан с соль-чувствительностью у крыс SS и соответствует локусу, сцепленному с гипертонией человека (Cowley *et al.*, 2000).

В нашей работе признак 'прирост уровня АД при стрессе' является одним из ключевых, так как именно по этому признаку проходил отбор при создании линии крыс НИСАГ. Все четыре локуса, ассоциированные с приростом уровня АД при стрессе, не перекрывались с локусами, ассоциированными с уровнем АД в покое и АД при стрессе, которые были найдены в нашей работе у крыс в возрасте 3-4-х месяцев. Один из них, в дистальной части хромосомы 11, перекрывается с локусом Bp187 (Blood pressure QTL 187), который был описан у крыс SS в результате картирования активности барорецепторов при использовании телеметрического метода измерения уровня АД (Moreno *et al.*, 2003). Активность барорецепторов (baroreceptor reflex) является системой краткосрочного контроля уровня АД (baroreceptor reflex, a short-term controller of blood pressure) (Kendziorski *et al.*, 2002), и измерение этого признака является, по сути, измерением динамики изменения уровня АД в ответ на действие окружающей среды в течение некоторого времени, что позволяет считать этот признак аналогичным признаку прироста уровня АД при воздействии стресса в нашей работе. Этот локус перекрывается также с локусом Scort20 (Serum corticosterone level QTL 20), который был картирован при измерении уровня кортикостерона в плазме крови в условиях ограничения подвижности (restraint stress) крыс линии F344 и был ассоциирован с уровнем инсулина в плазме крови (Marissal-Arvy *et al.*, 2014b). Кроме того, локус на хромосоме 11 перекрывается с локусом Iddm17 (Insulin dependent diabetes mellitus QTL 17), описанным у крыс линии KDP, имеющих склонность к развитию инсулин зависимого диабета (Yokoi *et al.*,

1997), и с локусами Niddm22 (Non-insulin dependent diabetes mellitus QTL 22) (Kose *et al.*, 2002) и Niddm50 (Non-insulin dependent diabetes mellitus QTL 50) (Watanabe *et al.*, 1999), описанными при картировании признака 'количество глюкозы в крови' у крыс OLETF (Otsuka Long Evans Tokushima Fatty), являющихся моделью для изучения механизмов развития диабета.

Второй локус (на хромосоме 15), ассоциированный с приростом уровня АД при стрессе в нашей работе, является новым, но перекрывается с локусом Srcrt5 (Stress Responsive Cort QTL 5), ассоциированным с изменением уровня кортикостерона в плазме крови крыс F344 после воздействия рестрикционного стресса в течение 10 минут (Solberg *et al.*, 2006).

Локус на хромосоме 17 был ассоциирован с признаком 'прирост уровня АД при стрессе' впервые. Тем не менее, этот генетический район хромосомы 17 ранее был описан как локус Rf43 (Renal function QTL 43), связанный с изменением сосудистого сопротивления в почках (absolute change in renal vascular resistance) (Stoll *et al.*, 2001). Кроме того, в этом районе хромосомы 17 описан локус Scort21 (Serum corticosterone level QTL 21), который был картирован при измерении уровня кортикостерона в плазме крови в условиях ограничения подвижности (restraint stress) крыс линии F344. Предполагается, что в этом локусе могут находиться гены, контролирующие обратную негативную связь с участием глюкокортикоидных рецепторов (GR-mediated negative feedback) (Marissal-Arvy *et al.*, 2014b).

Локус на хромосоме X, ассоциированный у крыс НИСАГ с приростом уровня АД при стрессе, также является новым. Однако, ранее в этом районе хромосомы X был картирован локус Stresp1 (Stress response QTL 1), ассоциированный с поведением, связанным с тревожностью и адаптацией к стрессу, вызванному внешними условиями (adaptation to environmental stress) (Ahmadiyah *et al.*, 2003).

Таким образом, в нашей работе было найдено четыре QTLs, ассоциированных с приростом уровня АД при стрессе, который крысы получали, находясь в тесной проволочной клетке в течение 30 минут. Локус

на хромосоме 11 перекрывается с известным локусом, ассоциированным с активностью барорецепторов у крыс SS. Остальные найденные нами локусы, на хромосомах 15, 17 и X, являются впервые описанными, но они перекрываются с QTLs, ассоциированными ранее с другими признаками, имеющими отношение к ответу на разные типы стресса.

В трех локусах (на хромосомах 11, 15 и X) присутствие аллелей крыс НИСАГ ассоциировано с достоверным увеличением прироста уровня АД при воздействии стресса. Соответственно, именно в этих локусах могут находиться гены, которые являлись ключевыми в процессе селекции крыс НИСАГ по признаку повышения уровня АД в ответ на воздействие рестрикционного (эмоционального) стресса. В локусе на хромосоме 17 эффект на прирост уровня АД при воздействии стресса был связан с гетерозиготностью по аллелям крыс НИСАГ и WAG. У животных, имеющих в данном локусе аллели обеих линий крыс, прирост уровня АД при стрессе был достоверно ниже, чем у животных, имеющих гомозиготные комбинации (Н/Н или W/W). Соответственно, этот локус может быть полезен при изучении присутствующих в локусе генов и поиске гаплотипов, снижающих чувствительность организма к воздействию стресса.

3.1.4.2. Обсуждение результатов поиска QTLs, ассоциированных с уровнем АД в покое и при стрессе в группе самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 6-и месяцев

В группе самцов гибридов F₂(НИСАГ x WAG) в возрасте 6-и месяцев было найдено три локуса, ассоциированных с уровнем АД в покое. Один из них, в дистальной части хромосомы 1 в интервале D1Rat54 - D1Rat81, был охарактеризован статистически высокодостоверной ассоциацией с признаком. Этот локус был зарегистрирован в базе данных RGD как Bp306 (Blood pressure QTL 306). На Рисунке 25 видно, что в данном районе хромосомы 1 находится еще около 30 QTLs, ассоциированных с уровнем АД, которые частично или полностью перекрываются с локусом Bp306. Эти локусы описаны для шести линий гипертензивных крыс: SHR, со спонтанной

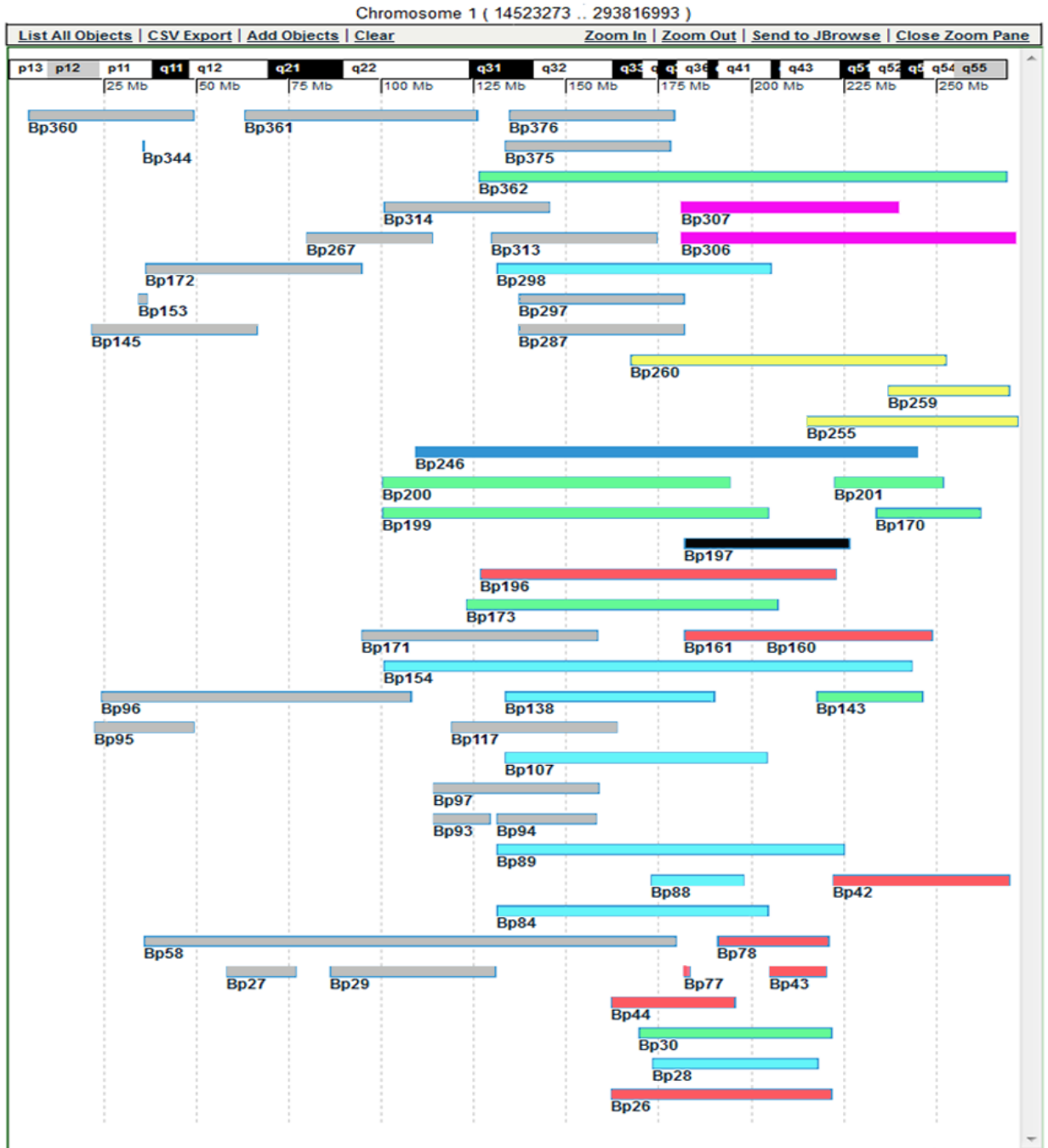


Рисунок 25. Положение локусов, ассоциированных с уровнем АД в покое (Bp306) и уровнем АД при стрессе (Bp307) у самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 6-и месяцев (даны розовым), относительно других известных QTLs, ассоциированных с уровнем АД на хромосоме 1 у разных моделей крыс (<http://rgd.mcw.edu/>). В цвете показаны локусы, пересекающиеся с Bp306 и Bp307: локусы, описанные у крыс SHR, даны красным, у крыс SHRSP - голубым, у крыс SS – зеленым, у крыс HTG – желтым, у крыс LH – синим, у крыс FHH – черным. Локусы, ассоциированные с уровнем АД, но не пересекающиеся с Bp306 и Bp307 показаны серым цветом.

гипертонией (Bp26, Bp42, Bp43, Bp44, Bp77, Bp78, Bp160, Bp161, Bp196), SHRSP, со спонтанной гипертонией и склонностью к инсультам (Bp28, Bp84, Bp88, Bp89, Bp107, Bp138, Bp154, Bp298), SS, с соль-чувствительной гипертонией (Bp30, Bp143, Bp170, Bp173, Bp199, Bp200, Bp201, Bp362), FHH, Fawn Hooded Hypertensive rats (Bp197), LH, Lyon hypertensive rats (Bp246), HTG, Prague hypertriglyceridemic rats (Bp255, Bp259, Bp260) (<http://rgd.mcw.edu>). Таким образом, наши данные хорошо согласуются с результатами ряда исследований на других линиях гипертензивных крыс, которые также показали существование локусов, ассоциированных с уровнем АД в дистальной части хромосомы 1.

В более проксимальной части хромосомы 1 в районе маркера D1Rat183 (138.1 Mb) в нашей работе был найден еще один локус, статистически вероятно ассоциированный с уровнем АД в покое (Таблица 10). На Рисунке 25 видно, что в этом районе хромосомы 1 также было найдено несколько QTLs, ассоциированных с уровнем АД при изучении других линий крыс. Этот факт позволяет предполагать, что и данный локус может оказывать влияние на значение признака у крыс НИСАГ, но, возможно, в меньшей степени, чем у других линий гипертензивных крыс. Еще один локус (на хромосоме 7), охарактеризованный статистически вероятной ассоциацией с уровнем АД в покое, также перекрывался с локусами, ассоциированными с уровнем АД у крыс SS с соль-чувствительной гипертонией (Crespo *et al.*, 2011; Moreno *et al.*, 2003). Таким образом, генетический контроль уровня АД в покое у крыс НИСАГ может иметь общие звенья с генетическим контролем данного признака у других гипертензивных линий крыс.

Ассоциация уровня АД при стрессе с генетическим районом в дистальной части хромосомы 1 была описана нами впервые. Этот локус был зарегистрирован в базе данных RGD как Bp307 (Blood pressure QTL 307). Его локализация показана на Рисунке 25. Ранее в дистальной части хромосомы 1 были найдены локусы Stresp23 (Stress response QTL 23) (Yamazato *et al.*, 2006) и Stresp24 (Stress response QTL 24) (Xiao *et al.*, 2011), которые были

ассоциированы с активацией симпатической нервной системы в ответ на воздействие холодом и ограничение подвижности крыс (restraint stress). Эти локусы пересекаются с локусом Вр307 крыс НИСАГ.

Описанные нами локусы на хромосоме 1, ассоциированные с уровнем АД в покое и АД при стрессе (Вр306 и Вр307) значительно перекрываются между собой (Рисунок 25), соответственно, генетические механизмы, контролирующие уровень АД в покое и при воздействии стресса, могут быть частично сходными. Однако, различная протяженность двух локусов указывает на существование и специфических районов (в частности район маркера D1Rat76), где могут находиться гены, роль которых значима в регуляции уровня АД в покое, но не при воздействии стресса.

Таким образом, дистальная часть хромосомы 1 является основным генетическим районом для поиска генов-кандидатов, контролирующих уровень АД в покое и при стрессе у крыс НИСАГ в возрасте 6-и месяцев.

В группе самцов гибридов F_2 (НИСАГхWAG) в возрасте 6-и месяцев было найдено два локуса (на хромосомах 5 и 16), ассоциированных с приростом уровня АД при воздействии эмоционального стресса. В обоих локусах эффекты аллелей крыс НИСАГ и WAG проявлялись в гетерозиготном варианте. Полученные нами данные показывают, что у животных, имеющих в локусе на хромосоме 5 аллели обеих линий крыс, прирост уровня АД при стрессе снижается по сравнению с животными, имеющими гомозиготные комбинации. В локусе на хромосоме 16 наблюдается обратная ситуация – у гетерозиготных по данному локусу животных наблюдается максимальный прирост уровня АД (Таблица 12). Соответственно, эти локусы могут быть полезны при изучении присутствующих в локусе генов и поиске гаплотипов, изменяющих чувствительность крыс к воздействию стресса.

3.1.4.3. Обсуждение результатов поиска QTLs, ассоциированных с весом тела в двух возрастных группах самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG)

Во многих работах, направленных на поиск генетических локусов, ассоциированных с уровнем АД, часто проводится и поиск генетических локусов, ассоциированных с весом тела. В связи с тем, что локусов, ассоциированных с этим признаком, у других линий крыс оказалось много и вместить всю необходимую информацию в Таблицы 5, 6, 9 и 10 не представляется возможным, мы приводим подробное обсуждение признака 'вес тела' ниже.

В группе самцов гибридов F₂(НИСАГ x WAG) в возрасте 3-4-х месяцев было найдено два локуса, ассоциированных с весом тела, один из них в дистальной части хромосомы 1 в районе маркера D1Rat76 (252.2 Mb) был охарактеризован как статистически высокодостоверный QTL. Этот локус был зарегистрирован в базе данных RGD как Bw80 (Body weight QTL 80). На Рисунке 26 видно, что в данном районе хромосомы 1 находятся многочисленные локусы, ассоциированные с весом тела, которые частично или полностью перекрываются с локусом Bw80. Эти локусы были описаны для нескольких линий крыс, в том числе крыс SHR, со спонтанной гипертензией (Bp20, Bp39, Bw59), Лионских гипертензивных крыс LH (Bp33, Bp34), крыс WOKW со склонностью к развитию диабета I-ого типа (Bw42, Bw45, Bw83) и OLETF, Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty, которые являются моделью для изучения диабета 2-ого типа, дислипидемии и ожирения (Bw115, Niddm57, Niddm58, Niddm59). Эти данные позволяют нам предполагать наличие в QTL на хромосоме 1 генов, которые могут регулировать вес тела как у гипертензивных линий, включая крыс НИСАГ, так и у крыс со склонностью к развитию диабета. Это хорошо согласуется с ранее опубликованными данными о том, что крысы НИСАГ характеризуются изменением толерантности к глюкозе (Шорин *и др.*, 1990а) и имеют склонность к развитию метаболического синдрома (Пивоварова *и др.*, 2011).

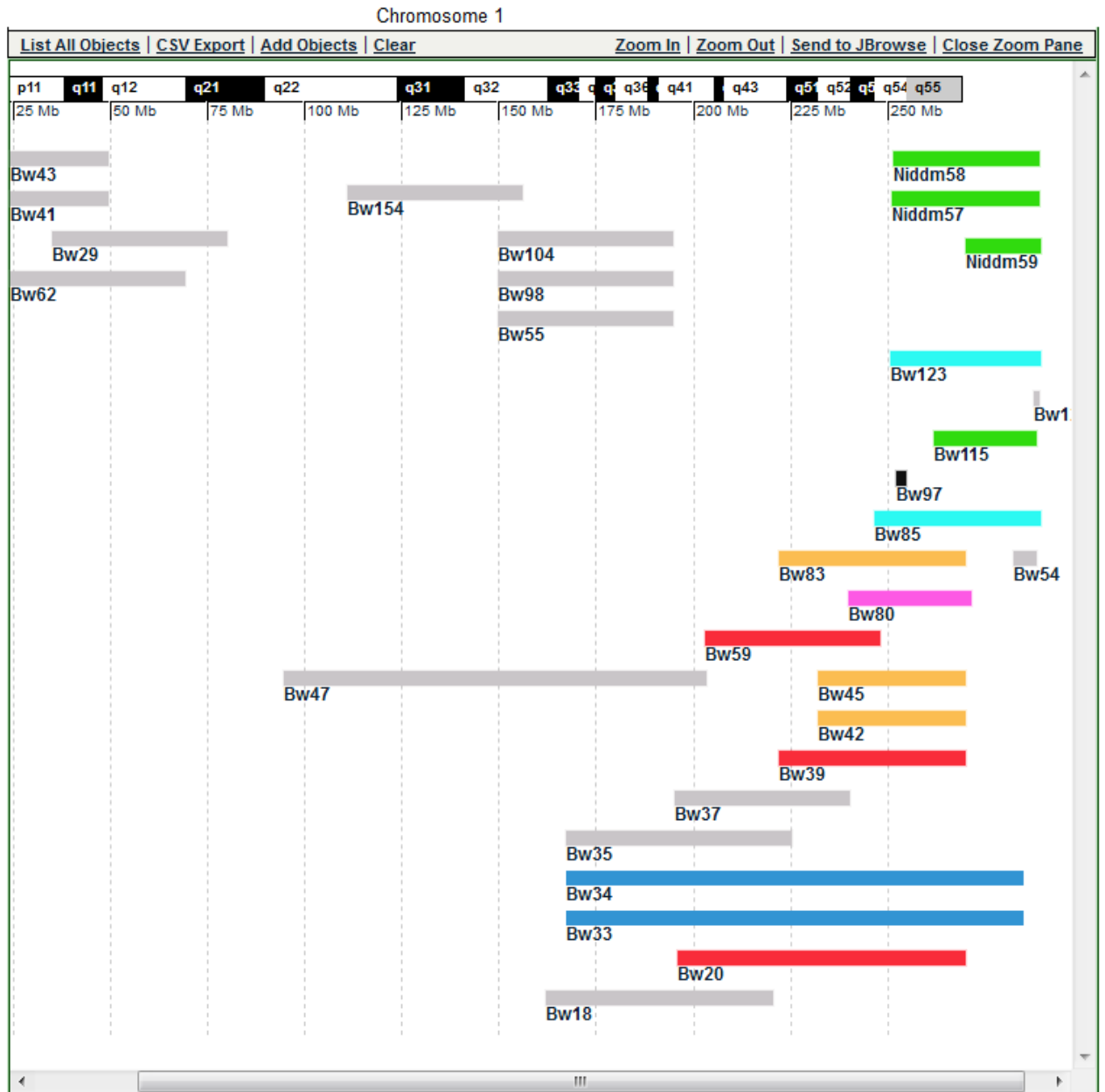


Рисунок 26. Положение локуса, ассоциированного с весом тела (Bw80) у самцов гибридов F₂(НИСАГх WAG) в возрасте 6-и месяцев (дан розовым), относительно других известных QTLs, ассоциированных с весом тела на хромосоме 1 у разных линий крыс (<http://rgd.mcw.edu/>). В цвете показаны локусы, пересекающиеся с Bw80: локусы, описанные у крыс SHR, даны красным, у крыс LH – синим, у крыс F344 – голубым, у крыс OLETF – зеленым, у крыс WOKW – оранжевым, у крыс HS – черным. Локусы, ассоциированные с весом тела, но не перекрывающиеся с Bw80 показаны серым цветом.

В группе крыс F₂(НИСАГхWAG) в возрасте 6-и месяцев были найдены два локуса (на хромосомах 15 и X), охарактеризованные статистически высокодостоверными ассоциациями с весом тела. Ассоциация локуса на хромосоме 15 была описана ранее для крыс LEW/OlaHsd, характерными признаками которых является повышенный уровень АД и холестерина в

печени при содержании этих животных на высокохолестериновой диете (Bonné *et al.*, 2002). Локус на хромосоме X нами был описан впервые (Redina *et al.*, 2013). Этот локус получил регистрационный номер Bw174 (Body weight QTL 174) в базе данных RGD (<http://rgd.mcw.edu/>).

В связи с тем, что в работе проанализировано большое число признаков, в качестве краткого обсуждения остальных признаков в Таблицах 5, 6, 9 и 10 приведены сведения о том, являются ли найденные нами локусы впервые описанными, либо они уже были описаны при картировании этих признаков у других линий крыс. Согласно данным литературы, приведенным в Таблицах 5, 6, 9 и 10, при картировании почти всех признаков, анализируемых в нашей работе, у самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) в обеих возрастных группах были найдены как локусы, ранее уже связанные с проявлением этих признаков, так и локусы, специфические для крыс НИСАГ и описанные нами впервые. Это дает нам основание говорить о существовании как сходных механизмов развития гипертонии у крыс НИСАГ и других гипертензивных линий, так и о существовании особенностей развития гипертонии, специфических для крыс линии НИСАГ. Несколько признаков (абсолютный и относительный вес селезенки) были описаны нами у крыс впервые. Являются ли найденные нами локусы для этих признаков специфическими для крыс НИСАГ, станет понятно, если в будущем эти признаки будут картированы при изучении геномов других линий крыс.

3.1.4.4. Обсуждение роли возраста в генетическом контроле признаков, сопровождающих развитие гипертонии у крыс НИСАГ

Результаты QTL анализа, проведенного на двух группах животных разного возраста, показали наличие значительных изменений в генетическом контроле всех проанализированных признаков при взрослении животных.

Это наблюдение особенно показательное для признака уровень АД в покое. Например, в группе крыс F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев при анализе признака уровень АД в покое, были найдены локусы на хромосомах 11 и 20, причем, в локусе на хромосоме 11 присутствие двух

аллелей крыс НИСАГ было ассоциировано со снижением уровня АД, а на хромосоме 20 показано снижение уровня АД у животных, гетерозиготных по аллелям крыс НИСАГ и WAG. Таким образом, оба локуса можно рассматривать как ассоциированные со снижением уровня АД. В группе же крыс F_2 (НИСАГ \times WAG) в возрасте 6-и месяцев локусы, ассоциированные с признаком АД в покое, были найдены на других хромосомах (хромосомы 1 и 7), и, в отличие от молодой группы животных, присутствие в них аллелей крыс НИСАГ было ассоциировано с повышением уровня АД.

Результаты нашего анализа хорошо согласуются с наблюдениями о том, что развитие гипертонии сопровождается почечной патологией, что было показано и на других моделях гипертензивных крыс (Feld *et al.*, 1977; Karlson *et al.*, 1997). В нашей работе в группе животных в возрасте 3-4-х месяцев наибольшее число локусов, охарактеризованных статистически высокодостоверными ассоциациями, были ассоциированы с относительным весом почек, что подтверждает важнейшую роль почек в процессе развития гипертонии и у крыс НИСАГ. Однако, в группе более взрослых животных были найдены только статистически вероятные ассоциации локусов с весовыми параметрами почек, а статистически высокодостоверные ассоциации локусов были найдены с признаками абсолютного и относительного веса надпочечников. Опираясь на полученные результаты, можно говорить о ключевой роли функции почек на более ранних этапах развития гипертонии (в возрасте 3-4-х месяцев) и возрастании значения функции надпочечников на этапе прогрессирования развития патологии (в возрасте 6-и месяцев) у крыс линии НИСАГ.

Существование возрастных изменений генетического контроля полигенных признаков было ранее описано и при генетическом картировании признаков, ассоциированных с липидным спектром в плазме крови крыс, полученных при скрещивании крыс SHR со спонтанно развивающейся гипертонией и крыс BB со спонтанно развивающимся диабетом (Kovacs *et al.*, 1998). При изучении генетического контроля признаков, связанных с

проявлением альбуминурии, в процессе развития соль-чувствительной гипертонии у группы крыс $F_1(SxSHR) \times S$, содержащихся на низкосолевой диете, также было показано, что статистическая значимость большей части найденных в работе локусов значительно изменяется при взрослении животных (Garrett *et al.*, 2003).

Наши данные и данные литературы полностью согласуются с представлениями о том, что генетическая архитектура взросления у грызунов предполагает сложные типы возрастной и тканевой специфичности экспрессии генов, при которой определенные локусы активны в конкретный период онтогенеза и неактивны в другие периоды (Atchley *et al.*, 2000). Сообщения о том, что фенотип, контролируемый многими генами, может находиться под влиянием разных генетических локусов в разном возрасте можно найти в сообщениях многих авторов при изучении различных организмов: крыс (Garrett *et al.*, 2003; Kovacs *et al.*, 1998; Samani *et al.*, 1996), цыплят (Carlborg *et al.*, 2003), человека (Beck *et al.*, 2003). Динамические изменения эффектов QTL в онтогенезе указывают на то, что более ранние и более поздние стадии развития организма, по крайней мере, в некоторой степени, имеют различную генетическую регуляцию (Carlborg *et al.*, 2003).

3.1.5. Определение функциональных блоков генетических районов

Для многих признаков, например, таких как уровень АД, сложность поиска генов-кандидатов связана с невозможностью измерить уровень экспрессии генов напрямую. В таких случаях исследователи стараются найти признаки, которые могут служить как промежуточный (вспомогательный) фенотип (intermediate phenotype) (Bilusic *et al.*, 2004; Moreno *et al.*, 2003; Ways *et al.*, 2007). Предполагается, что в качестве промежуточных фенотипов могут рассматриваться признаки, которые имеют отношение к проявлению изучаемого признака и картируются в те же генетические районы, что и сам признак. Использование вспомогательных фенотипов значительно повышает вероятность определения искомым генов и помогает находить гены с плейотропным эффектом на изучаемые признаки (Jacob & Kwitek, 2002).

Таким образом, для картирования генов-кандидатов, контролирующих уровень АД у крыс НИСАГ, в качестве промежуточных фенотипов следует рассматривать признаки, которые имеют отношение к развитию гипертонии и картируются в те же генетические локусы, что и уровень АД. Мы считаем, что поскольку все признаки, взятые в анализ в нашей работе, были «приобретены» крысами НИСАГ в результате селекции по одному признаку, а именно, по приросту уровня АД в условиях рестрикционного стресса, то все эти приобретенные признаки могут быть взаимосвязаны между собой, и, следовательно, использоваться как вспомогательные фенотипы друг для друга. Генетические локусы, общие для двух и более признаков могут содержать тесно сцепленные гены, контролирующие проявление изучаемых признаков, либо гены с плейотропным эффектом на признаки, контролируемые общим QTL.

В нашей работе в обеих возрастных группах самцов гибридов F_2 (НИСАГ \times WAG) были найдены несколько локусов общих для признаков, характеризующих уровень АД (АД в покое, АД при стрессе, прирост уровня АД при стрессе) и других взятых в анализ признаков.

3.1.5.1. Определение локусов, общих для двух и более признаков в группе самцов гибридов F_2 (НИСАГ \times WAG) в возрасте 3-4-х месяцев

В группе самцов гибридов F_2 (НИСАГ \times WAG) в возрасте 3-4-х месяцев наиболее статистически значимый локус, ассоциированный с признаком 'АД в покое', был найден на хромосоме 11 в районе маркера D11Rat7. Этот локус оказался также ассоциирован с признаком 'относительный вес почек' (Рисунок 27). Присутствие аллелей крыс НИСАГ в данном локусе ассоциировано со снижением уровня АД в покое, а относительный вес почек достоверно снижен у крыс, гетерозиготных по аллелям крыс НИСАГ и WAG в данном локусе (Таблица 8).

На хромосоме 9 был найден общий локус для признаков 'АД при стрессе' и 'относительный вес надпочечников' (Рисунок 28). Присутствие аллелей крыс НИСАГ в локусе хромосомы 9 ассоциировано со снижением значений обоих признаков (Таблица 8).

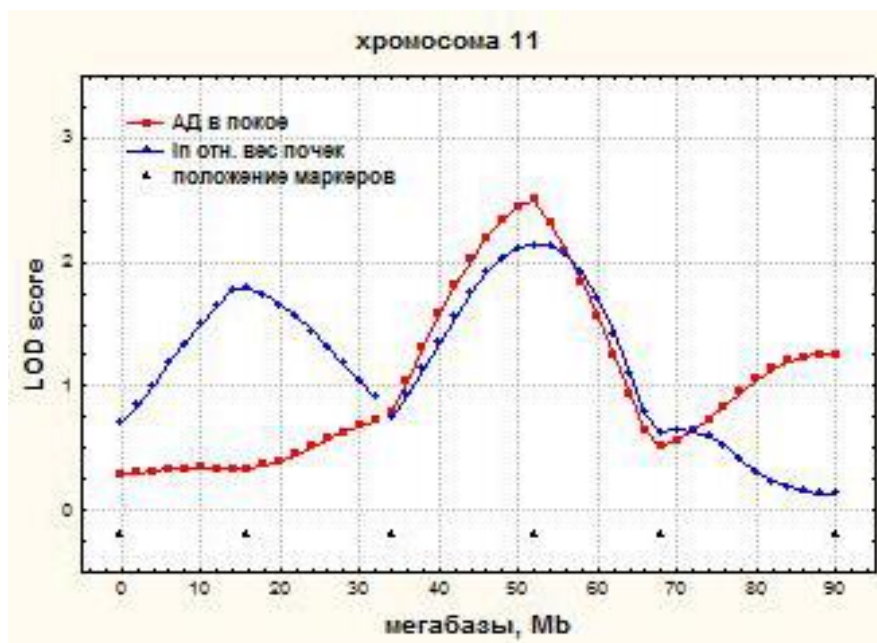


Рисунок 27. Локус на хромосоме 11, ассоциированный с признаками 'уровень АД в покое' и 'относительный вес почек'.

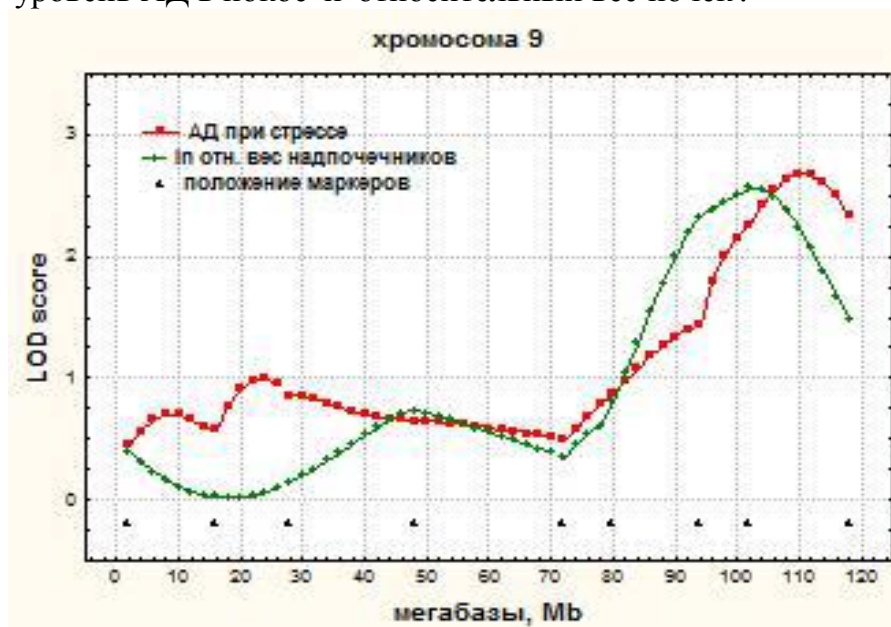


Рисунок 28. Локус, ассоциированный с признаками 'уровень АД при стрессе' и 'относительный вес надпочечников' на хромосоме 9.

Локусы, ассоциированные с приростом АД при стрессе, перекрываются с локусом, ассоциированным с относительным весом почек на хромосоме 17

(Рисунок 29А) и с весом надпочечников и приростом концентрации кортикостерона в плазме крови при стрессе на хромосоме X (Рисунок 29Б). У гомозигот по аллелю НИСАГ в локусе хромосомы 17 (маркер D17Rat107) достоверно увеличен относительный вес почек, а достоверный прирост АД при стрессе наблюдается у гетерозиготных по данному локусу животных. На хромосоме X все три признака (прирост АД при стрессе, вес надпочечников и прирост концентрации кортикостерона в плазме крови при стрессе) имеют более высокие значения в присутствии аллеля НИСАГ (Таблица 7).

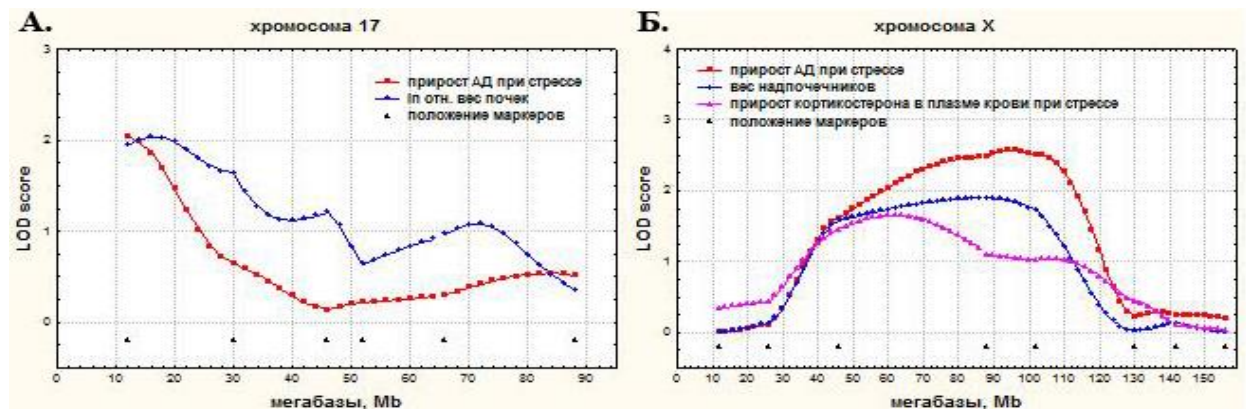


Рисунок 29. Локусы, ассоциированные с признаком 'прирост уровня АД при стрессе' и признаками: **А.** 'относительный вес почек' на хромосоме 17; **Б.** 'вес надпочечников' и 'прирост концентрации кортикостерона в плазме крови при стрессе' на хромосоме X.

3.1.5.1.1. Обсуждение результатов определения общих генетических локусов в группе крыс F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев

В группе самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев локус, ассоциированный с уровнем АД в покое (хр.11, маркер D11Rat7, LOD балл 2.26), был почти идентичен локусу, ассоциированному с относительным весом почек (хр.11, маркер D11Rat7, LOD балл 2.21) (Рисунок 27). Ранее при проведении QTL анализа на крысах F₂ [Dahl R/jrHS x S/jrHS] в возрасте 12-и недель, содержащихся на высокосолевогой диете, этот район хромосомы 11 был также ассоциирован с уровнем АД (Herrera *et al.*, 2006). В обоих экспериментах (нашем и на соль-чувствительных крысах) присутствие аллелей гипертензивных крыс в этом локусе хромосомы 11 было ассоциировано со снижением уровня АД. Этот же локус на хромосоме 11 был

определен как локус, ассоциированный с присутствием альбумина в моче (локус Uae10 - Urinary excretion albumin 10 QTL) у крыс SS, при этом. присутствие аллелей соль-чувствительных крыс в данном локусе снижало концентрацию альбумина в моче (Garrett *et al.*, 2003). Этот же локус на хромосоме 11 был описан как ассоциированный с уровнем АД при введении вазоактивных препаратов и с функцией почек у самок соль-чувствительных крыс (Moreno *et al.*, 2003), что позволило авторам сделать заключение о том, что в данном QTL вес почек является подходящим вспомогательным фенотипом для определения генов-кандидатов, контролирующих развитие гипертонии у крыс SS, моделирующих соль-чувствительную форму заболевания (Moreno *et al.*, 2003). Согласно вышеизложенным данным, мы также делаем заключение, что найденный нами локус в центральной части хромосомы 11, ассоциированный с уровнем АД и относительным весом почек, может быть важен для генетического контроля как уровня АД в покое, так и функционирования почек и у крыс НИСАГ. Соответственно, можно ожидать, что в геноме крыс НИСАГ на хромосоме 11 в интервале 36-64 Мегабаз находится ген с плейотропным действием на уровень АД в покое и на относительный вес почек, либо тесно сцепленные гены, каждый из которых контролирует один из признаков.

Локус на хромосоме 9, ассоциированный с уровнем АД при стрессе и с относительным весом надпочечников (Рисунок 28) ранее не был ассоциирован с ответом на стресс, либо с весом надпочечников. Однако, в нескольких работах других исследователей этот локус был ассоциирован с уровнем АД, в том числе и у крыс SS, моделирование гипертонии у которых проходит в условиях солевой нагрузки на организм, что можно рассматривать как воздействие стрессового фактора (Moreno *et al.*, 2003). Локус на хромосоме 9 был также ассоциирован с минеральной плотностью костей (Bmd92, Bone mineral density QTL 92) (Nie *et al.*, 2016), а связь минеральной плотности костей с функцией надпочечника и его гиперплазией хорошо известна (Cameron *et al.*, 1995; Stikkelbroeck *et al.*, 2003). Таким образом, картирование

двух признаков в один и тот же генетический район в дистальной части хромосомы 9, вероятно, является не случайным, и в дальнейшем может позволить использовать признак 'относительный вес надпочечников' как вспомогательный фенотип для поиска генов-кандидатов, контролирующих уровень АД при стрессе у крыс НИСАГ.

Два локуса, ассоциированные в нашей работе с признаком прирост уровня АД при стрессе, перекрывались а) с локусом, ассоциированным с относительным весом почек на хромосоме 17 и б) с локусами, ассоциированными с весом надпочечников и приростом концентрации кортикостерона в плазме крови при стрессе на хромосоме X (Рисунок 29).

На хромосоме 17 описанный нами локус перекрывается с локусами, ассоциированными с уровнем АД (локус Bp194, Blood pressure QTL 194) у соль-чувствительных крыс SS (Moreno *et al.*, 2003), с уровнем АД, весом тела, массой и функцией почек (локусы Bp247, Blood pressure QTL 247, Bw32, Body weight QTL 32, Kidm14, Kidney mass QTL 14, и Rf49, Renal function QTL 49) у Лионских гипертензивных крыс (LH) (Bilusic *et al.*, 2004), с весом тела, весом почек и уровнем инсулина в плазме крови (локусы Bw64, Body weight QTL 64, Kidm32, Kidney mass QTL 32, и Insul5, Insulin level QTL 5) у крыс с метаболическим синдромом (Seda *et al.*, 2005), с весом тела (локус Bw91, Body weight QTL 91) у крыс WKY, характеризующихся гиперреактивностью в условиях стресса (Solberg Woods *et al.*, 2009), а также с инсулинзависимым диабетом (локус Iddm20, Insulin dependent diabetes mellitus QTL 20) у крыс BBDR, которые развивают аутоиммунный диабет в условиях экзогенного воздействия на иммунную систему (Blankenhorn *et al.*, 2005). Таким образом, в данном локусе признак 'относительный вес почек', можно рассматривать как вспомогательный фенотип для определения генов-кандидатов, контролирующих прирост уровня АД при стрессе у самцов гибридов F₂(НИСАГхWAG) в возрасте 3-4-х месяцев, при этом можно предполагать, что гены-кандидаты будут давать вклад в регуляцию уровня АД через модулирование инсулинзависимых процессов в условиях стресса.

Локус на хромосоме X ранее был ассоциирован с уровнем систолического АД при солевой нагрузке у крыс линии Sabra (Yagil *et al.*, 1999). Известно, что солевая нагрузка приводит к повышению уровня АД и развитию окислительного стресса (de Cavanagh *et al.*, 2010; Kitiyakara *et al.*, 2003). Длительная солевая нагрузка снижает способность гипофиза секретировать АКТГ (Dohanics *et al.*, 1990) и может снижать концентрацию кортикостерона в плазме крови (Amaya *et al.*, 2001). Было показано, что солевая нагрузка нарушает баланс между $\alpha 2A$ - и $\alpha 2B$ -адренергическими рецепторами, что приводит к активации симпатической нервной системы при развитии соль-чувствительной гипертонии (Gavras & Gavras, 2012). Кроме того, обсуждаемый нами протяженный район хромосомы X ранее был охарактеризован как локус (Stresp1, Stress response QTL 1), ассоциированный с изменением поведения, связанного с тревожностью, у крыс F₂(WKYxF344) при воздействии стрессирующего стимула (Ahmadiyeh *et al.*, 2003). Таким образом, локус на хромосоме X, ассоциированный с приростом уровня АД при стрессе, с весом надпочечников и приростом концентрации кортикостерона в плазме крови при стрессе у самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев может содержать гены, дающие вклад в регуляцию уровня АД через модулирование ГГНС в условиях стресса, а признак 'вес надпочечников' в данном случае можно рассматривать как вспомогательный фенотип для определения генов-кандидатов для двух признаков – для прироста уровня АД при стрессе и для прироста концентрации кортикостерона в плазме крови при стрессе.

3.1.5.2. Определение локусов, общих для двух и более признаков в группе самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 6-и месяцев

В группе самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 6-и месяцев на хромосоме 1 был найден общий локус (маркеры D1Rat168-D1Rat76), ассоциированный с АД в покое, с АД при стрессе и с относительным весом селезенки (Рисунок 30). В дистальной части хромосомы 1 локус, ассоциированный с признаком АД в покое был ассоциирован также с весом

сердца (Рисунок 31), при этом в присутствии аллелей крыс НИСАГ наблюдалось увеличение значений обоих признаков (Таблица 12).

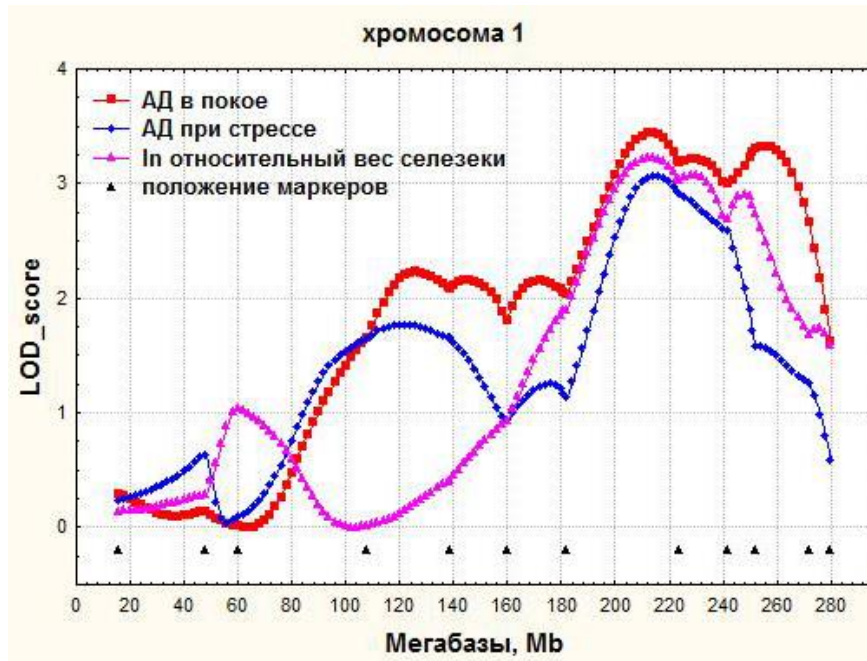


Рисунок 30. Локус на хромосоме 1, ассоциированный с признаками 'АД в покое', 'АД при стрессе' и 'относительный вес селезенки' у самцов F_2 (НИСАГ \times WAG) в возрасте 6-и месяцев.



Рисунок 31. Локус общий для признаков 'уровень АД в покое' и 'вес сердца'.

В нашей работе были найдены также общие локусы и для других взятых в анализ признаков. Как видно из Рисунка 32, общие локусы для признака 'вес тела' с весовыми параметрами органов-мишеней (весом почек, относительным

весом сердца и весом селезенки) были найдены на хромосомах 15 и X. У животных гомозиготных по аллелям крыс НИСАГ в локусе хромосомы 15 найдено достоверное увеличение веса тела, веса почек, а также веса селезенки и снижение относительного веса сердца (Таблица 12). Присутствие аллеля крыс НИСАГ в локусе на хромосоме X ассоциировано с увеличением веса тела и снижением относительного веса сердца (Таблицы 11 и 12). На основании описанных выше эффектов аллелей крыс НИСАГ на проявление признаков вес тела и относительный вес сердца, можно предполагать, что в QTLs на хромосомах 15 и X находятся гены, ассоциированные с увеличением веса тела животных, но, вероятно, не оказывающие влияния на вес сердца.

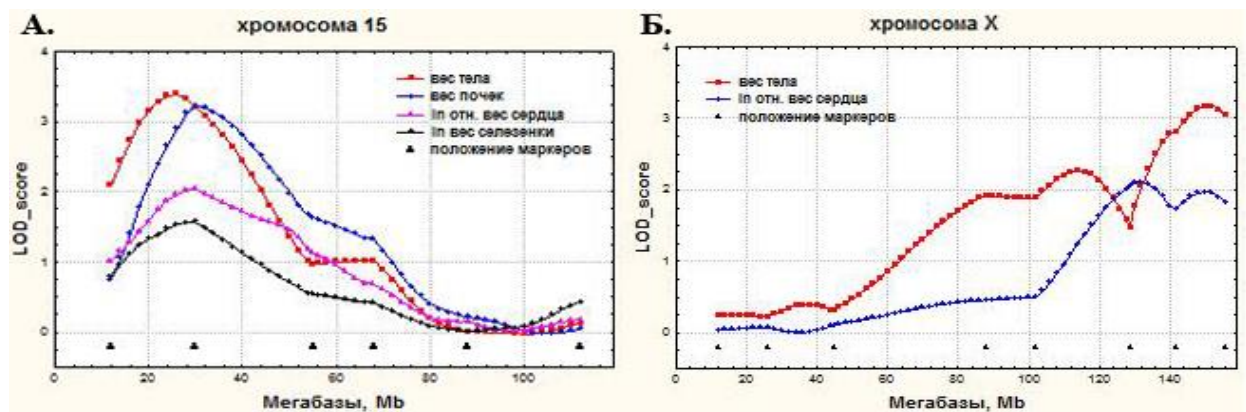


Рисунок 32. Общие локусы для признака 'вес тела' с другими признаками: **А.** с весом почек, относительным весом сердца и весом селезенки на хромосоме 15; **Б.** с относительным весом сердца на хромосоме X;

Согласно полученным нами результатам вес вес органов-мишеней может контролироваться несколькими локусами, ассоциированными с концентрацией кортикостерона в плазме крови в покое и при стрессе. В локусе на хромосоме 4 (Рисунок 33А) присутствие аллелей крыс НИСАГ ассоциировано с увеличением уровня кортикостерона в плазме крови в покое и со снижением веса почек у гетерозиготных по данному локусу животных. В локусе на хромосоме 7 (Рисунок 33Б) присутствие двух аллелей крыс НИСАГ ассоциировано со снижением относительного веса почек и с повышением концентрации кортикостерона в плазме крови в покое. На хромосоме 19 (Рисунок 33В) вес почек и сердца снижаются в присутствии аллелей НИСАГ, а концентрация кортикостерона в плазме крови увеличивается.

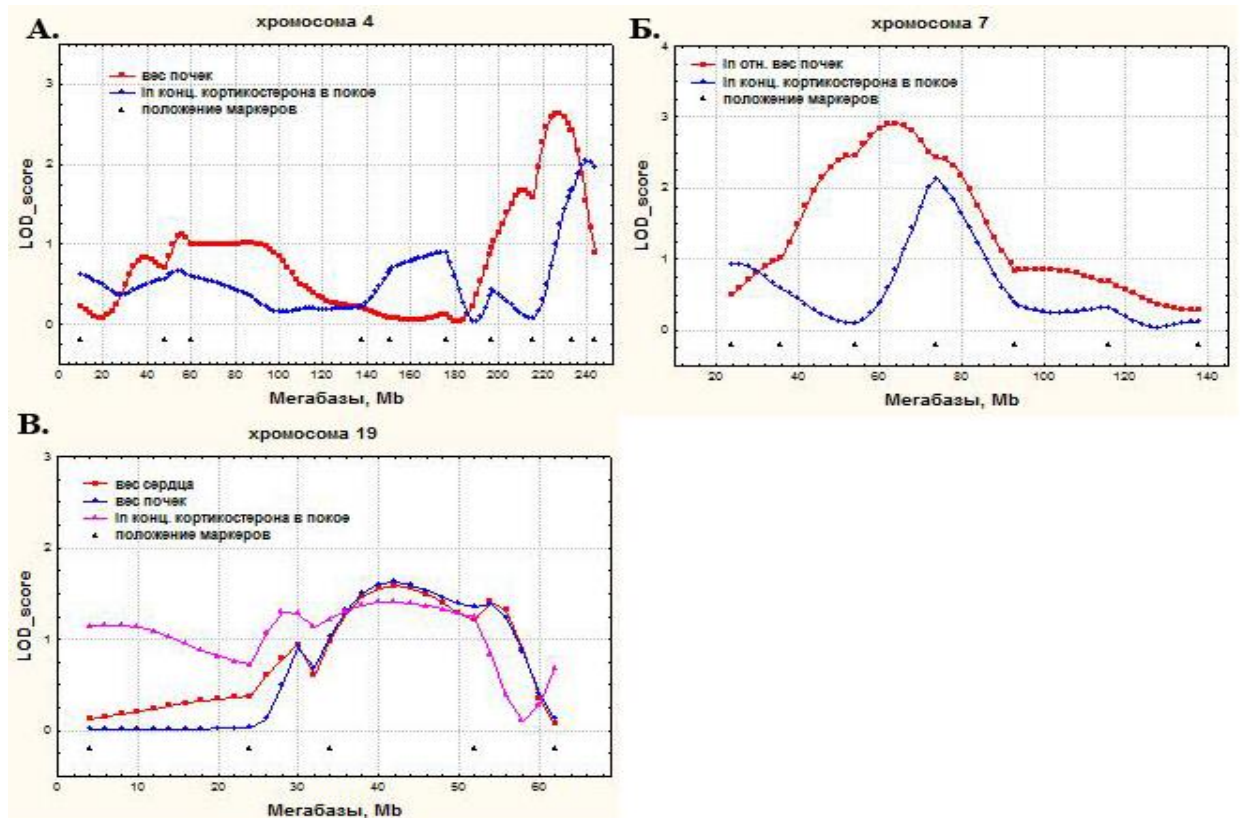


Рисунок 33. Локусы, ассоциированные с признаком 'концентрация кортикостерона в плазме крови в покое' и с весовыми признаками: А. с весом почек на хромосоме 4; Б. с относительным весом почек на хромосоме 7; В. с весом сердца и почек на хромосоме 19.

В дистальной части хромосомы 6 локус, ассоциированный с уровнем кортикостерона в плазме крови при стрессе, ассоциирован также с весом почек (Рисунок 34А) и с весом надпочечников (Рисунок 34Б). У животных гомозиготных по аллелям крыс НИСАГ в данном локусе вес почек и вес надпочечников достоверно выше, чем у животных, имеющих в локусе оба аллеля крыс WAG. Уровень кортикостерона при стрессе в локусе хромосомы 6 достоверно повышен у гетерозиготных по данному локусу животных. В локусе на хромосоме 15 (Рисунок 34В) оба признака (уровень кортикостерона при стрессе и вес надпочечников) увеличены у животных гомозиготных по аллелям крыс НИСАГ в данном локусе. В локусе на хромосоме 9 (Рисунок 34Г) у животных, гомозиготных по аллелям крыс НИСАГ, относительный вес надпочечников достоверно ниже, чем у животных, гомозиготных по аллелям крыс WAG, а уровень кортикостерона в плазме крови при стрессе увеличен у животных гетерозиготных по данному локусу. В локусе на хромосоме 14

(Рисунок 34Д) относительный вес сердца повышен у гетерозигот, а уровень кортикостерона в плазме крови при стрессе увеличен у крыс гомозиготных по аллелям НИСАГ в данном локусе.

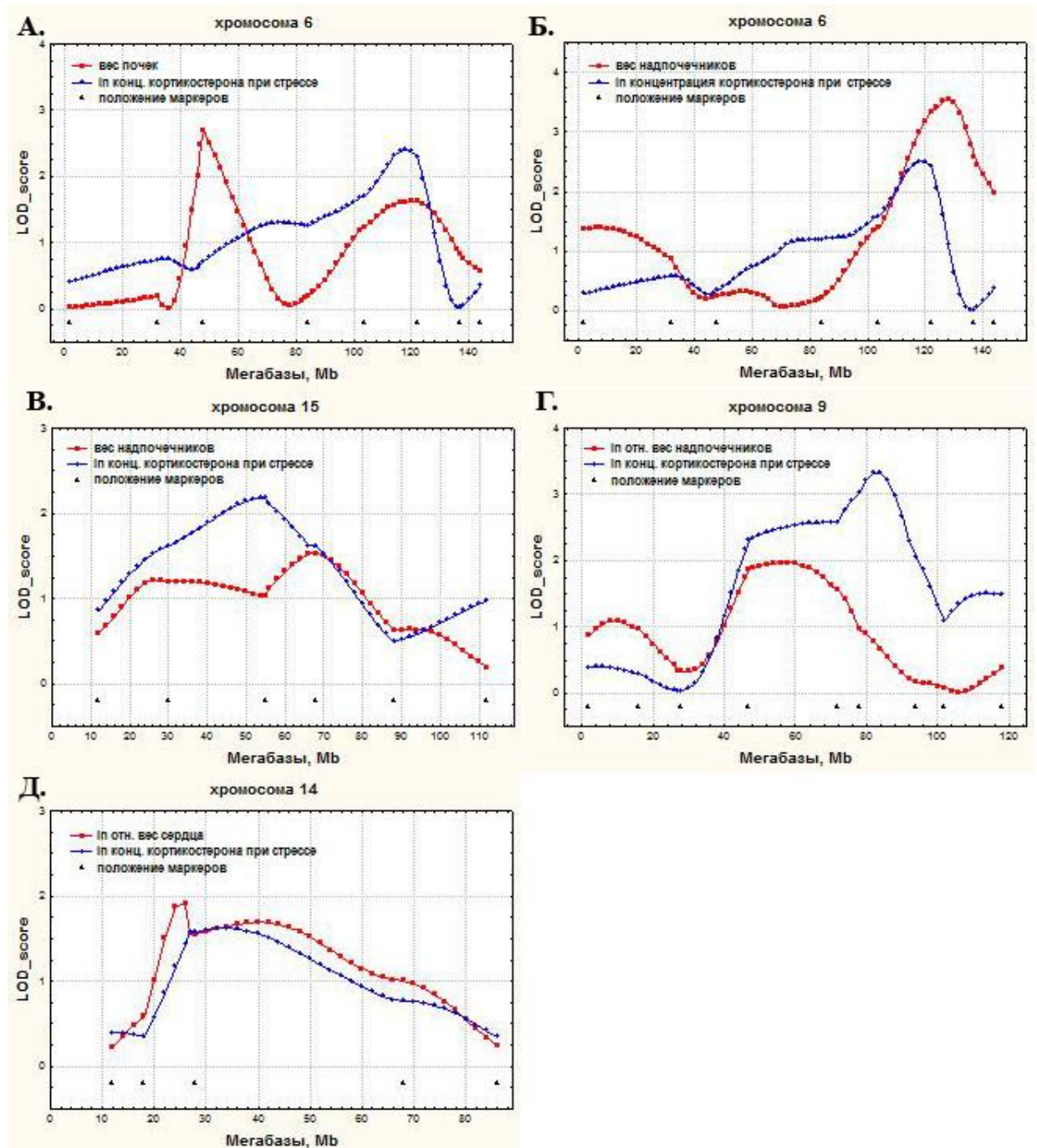


Рисунок 34. Локусы, ассоциированные с признаком 'концентрация кортикостерона в плазме крови при стрессе' и с весовыми признаками органов-мишеней: А. с весом почек; Б.-В. с весом надпочечников на хромосомах 6 и 15; Г. с относительным весом надпочечников на хромосоме 9; Д. с относительным весом сердца на хромосоме 14.

3.1.5.2.1. Обсуждение результатов определения общих генетических локусов в группе крыс F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 6-и месяцев

Анализ в группе самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 6-и месяцев позволил выявить в дистальной части хромосомы 1 локус, ассоциированный с уровнем АД в покое (Вр306), с уровнем АД при стрессе (Вр307) и с относительным весом селезенки (Рисунок 30).

Известно, что селезенка выполняет несколько функций в организме, основными из которых являются иммунологическая и гематологическая. Кроме того, селезенка принимает участие в регуляции объема циркулирующей крови, и, соответственно, в регуляции сердечно-сосудистой системы (Hamza & Kaufman, 2009). Регуляция селезенкой объема крови, которая происходит через поступление жидкости из селезенки в лимфатическую систему, находится под контролем известных физиологических факторов, ассоциированных с гипертонией, таких как предсердный натрийуретический пептид (Brookes & Kaufman, 2005; Sultanian *et al.*, 2001), оксид азота (Andrew *et al.*, 2001), адреномедуллин (Kaufman *et al.*, 2001), способных модулировать пре- и посткапиллярное сопротивление сосудов селезенки. Известна также и способность селезенки контролировать тонус микрососудов почки через рефлекторную активацию селезеночных афферентных и почечных симпатических нервов (сплено-ренальный рефлекс), что позволяет селезенке участвовать в регуляции уровня АД в организме, а также в дисрегуляции сердечно-сосудистой системы, что описано при развитии портальной гипертонии (Deng & Kaufman, 2001; Hamza & Kaufman, 2004).

Эти известные функции селезенки хорошо согласуются с полученными нами данными о том, что генетический локус в дистальной части хромосомы 1 может содержать гены с плейотропным действием, как на относительный вес селезенки, так и на уровень АД в покое и при стрессе, либо тесно сцепленные гены, контролирующие эти признаки.

У других экспериментальных моделей – крыс SS с соль-чувствительной гипертонией и крыс SHR со спонтанной гипертонией ранее также был показан значительный вклад иммунной системы в развитие гипертонии (Schiffrin, 2013). Считается, что существенный вклад в развитие гипертонии у крыс SHR дает повышенная симпатическая иннервация селезенки, что является причиной имеющегося у них иммунодефицита (Purcell & Gattone, 1992; Purcell *et al.*, 1993). Относительный вес селезенки является важным индексом при оценке неспецифического иммунитета (Zheng *et al.*, 2005). При воздействии иммуносупрессоров вес селезенки может снижаться, а при воздействии иммуностимуляторов, наоборот, увеличиваться (Xu *et al.*, 2009). На мышях показано, что значительное снижение веса селезенки может происходить при индукции апоптоза (Midgley *et al.*, 1995). В нашей работе присутствие аллелей НИСАГ в локусе на хромосоме 1 было ассоциировано с повышением АД в покое и при стрессе и со снижением относительного веса селезенки, что позволяет предполагать наличие в найденном нами локусе генов, функция которых может быть связана с иммуносупрессией и индукцией апоптоза.

Исходя из всего вышесказанного, можно сделать вывод о том, что а) особенности функционирования иммунной системы могут играть важную роль при развитии стресс-чувствительной формы АГ у крыс линии НИСАГ, и б) признак 'относительный вес селезенки' может служить вспомогательным фенотипом для определения в дистальной части хромосомы 1 генов-кандидатов, участвующих в контроле уровня АД в покое и АД при стрессе у крыс НИСАГ в возрасте 6-и месяцев.

Локус, ассоциированный с уровнем АД в покое в дистальной части хромосомы 1 перекрывается также с локусом, ассоциированным с весом сердца (Рисунок 31). Присутствие аллелей крыс НИСАГ в этом локусе, ассоциировано с увеличением значений обоих признаков. Связь гипертонической болезни с сердечно-сосудистыми патологиями, в частности с гипертрофией сердца, известна давно. Локус, ассоциированный в нашей

работе с весом сердца и с АД в покое в дистальной части хромосомы 1 был ранее ассоциирован с весом сердца (Cm35, Cardiac mass QTL35) и у гипертензивных Лионских крыс LH (Bilusic *et al.*, 2004). Эти данные позволяют рассматривать признак 'вес сердца' как вспомогательный фенотип для выявления в дистальной части хромосомы 1 генов-кандидатов, участвующих в контроле повышенного уровня АД в покое у крыс НИСАГ.

Признак 'вес тела' был ассоциирован с 2-мя генетическими локусами (на хромосомах 15 и X). Локус на хромосоме 15 совпал с несколькими локусами, ассоциированными с весовыми параметрами органов (почек, сердца и селезенки) (Рисунок 32А). В данном районе хромосомы 15 ранее был описан только локус, ассоциированный с весом тела у крыс линии LEW (Bw7, Body weight QTL 7) (Bonné *et al.*, 2002), а ассоциация данного района хромосомы 15 с остальными признаками была описана нами впервые. Полученные нами результаты позволяют предполагать, что в данном районе хромосомы 15 могут находиться гены с плейотропным влиянием на два или более признаков либо тесно сцепленные гены, которые могут вносить вклад в фенотипическое проявление картированных в данный локус признаков. QTL анализ, проводящийся на модельных животных с целью генетического картирования полигенных признаков, связанных с разными заболеваниями подтверждает полученные нами результаты – в этот же район хромосомы 15 у крыс, не являющихся гипертензивными, были картированы такие признаки как количество глюкозы (Seda *et al.*, 2005) и количество инсулина (Marissal-Arvy *et al.*, 2014b) в плазме крови. Выше мы уже писали, что у крыс НИСАГ отмечается проявление признаков метаболического синдрома. Учитывая то, что в данном локусе хромосомы 15 нами не было найдено локусов, ассоциированных с уровнем АД, мы можем предположить, что у крыс НИСАГ в нем могут находиться гены, участвующие в контроле развития метаболического синдрома, но не оказывающие непосредственное влияние на уровень АД.

В дистальной части хромосоме X ассоциации локусов с весом тела и с относительным весом сердца (Рисунок 32Б) были описаны нами впервые. Учитывая то, что присутствие аллеля крыс НИСАГ в данном локусе ассоциировано с увеличением веса тела и со снижением относительного веса сердца, можно предполагать, что гены в данном локусе могут оказывать влияние только на вес тела, что автоматически будет приводить к снижению относительного веса сердца. Также как и для локуса на хромосоме 15, этот локус был ранее ассоциирован с уровнем инсулина в плазме крови (Tsuji *et al.*, 2001), следовательно, мы можем ожидать, что искомые гены-кандидаты в данном локусе и у крыс НИСАГ могут приводить к увеличению веса тела через инсулинзависимый сигнальный путь.

Одним из основных стероидов, секретируемых надпочечниками крыс, является кортикостерон. В нашей работе была найдена ковариация концентрации кортикостерона в плазме крови в покое с весовыми признаками органов-мишеней (почки и сердце) (Рисунок 33). При воздействии стресса нами была найдена ковариация концентрации кортикостерона в плазме крови с весовыми параметрами почек, сердца и надпочечников (Рисунок 34). Соответственно, эти органы-мишени могут рассматриваться как вспомогательный фенотип в работах по выявлению позиционных генов-кандидатов, участвующих в контроле уровня кортикостерона в плазме крови в покое и при стрессе.

3.1.6. Заключение к Главе 3.1.

С использованием двух групп самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) разного возраста проведено картирование признаков, характеризующих уровень АД в покое и при воздействии эмоционального стресса, а также нескольких признаков, которые сопровождают развитие гипертонии. Результаты сканирования генома продемонстрировали сложную генетическую архитектуру изучаемых фенотипических признаков.

Некоторые из найденных нами локусов ранее уже были ассоциированы с теми же признаками у других линий крыс, однако, некоторые локусы в

настоящей работе были описаны впервые. Полученные результаты предполагают, что у крыс линии НИСАГ генетический контроль рассматриваемых в нашей работе признаков может частично совпадать с генетическим контролем этих же признаков у других линий крыс. Несовпадение ряда локусов предполагает участие в генетическом контроле этих признаков специфических факторов, которые могут иметь отношение к развитию стресс-чувствительной формы гипертонии у крыс линии НИСАГ. Некоторые признаки (абсолютный и относительный вес селезенки) в нашей работе были картированы у крыс впервые.

В работе было показано, что присутствие аллелей крыс НИСАГ может оказывать различное влияние на проявление признака, т.е. в некоторых локусах присутствие аллелей крыс НИСАГ может увеличивать значение признака, а в некоторых локусах, наоборот, уменьшать значение признака. Эти данные могут быть использованы в дальнейшей работе при выявлении генов-кандидатов, ассоциированных с развитием патологии, либо с адаптивным ответом, направленным на восстановление гомеостаза.

Картирование показало, что в фенотипическое проявление многих признаков могут вносить вклад локусы, в которых изменение значения признака связано с гетерозиготным генотипом. Соответственно, полученные нами результаты могут быть полезны для определения сочетания гаплотипов, приводящих к гетерозисным эффектам в проявлении изучаемых признаков.

В группе самцов гибридов F_2 (НИСАГ \times WAG) в возрасте 3-4-х месяцев в трех локусах (на хромосомах 11, 15 и X) присутствие аллелей крыс НИСАГ было ассоциировано с достоверным увеличением прироста уровня АД при воздействии стресса. Соответственно, именно в этих локусах могут находиться гены, которые являлись ключевыми в процессе селекции крыс НИСАГ по признаку повышения уровня АД в ответ на воздействие эмоционального стресса.

Был проведен поиск генетических локусов, общих для двух или нескольких признаков. В результате этой части работы для ряда локусов,

ассоциированных с признаками, для которых невозможно напрямую оценить уровень экспрессии генов (например, уровень АД в покое и при стрессе, вес тела, концентрация кортикостерона в плазме крови), удалось выявить вспомогательные фенотипы, которые могут быть использованы при определении генов-кандидатов, участвующих в контроле фенотипического проявления этих признаков.

В группе самцов гибридов F_2 (НИСАГ \times WAG) в возрасте 6-и месяцев в дистальной части хромосомы 1 был выявлен локус общий для признаков 'уровень АД в покое' и 'уровень АД при воздействии стресса', что позволяет предполагать наличие в найденном локусе либо генов с плейотропным действием на эти признаки, либо присутствие тесносцепленных генов, каждый из которых участвует в контроле фенотипического проявления одного из признаков. Полученный результат объясняет сцепленность данных признаков в процессе проведения селекции.

QTL анализ был проведен в двух возрастных группах самцов гибридов F_2 (НИСАГ \times WAG), что позволило увидеть изменения генетического контроля анализируемых признаков в процессе взросления животных.

Результаты проведенного нами QTL анализа могут быть полезны для определения маркеров стресс-чувствительной формы гипертонии и выявления потенциальных генов-мишеней для терапевтического воздействия при лечении гипертонии и сопутствующих патологий.

3.2. Анализ транскриптомов

Одним из методов определения генов-кандидатов количественных признаков является интегративный геномно-транскриптомный подход, основанный на определении дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ) в генетических локусах, ассоциированных с фенотипическим проявлением этих признаков (см. подробное описание этого подхода в главе 1.16). В настоящей работе для определения ДЭГ в органах-мишенях гипертензивных крыс НИСАГ и контрольных нормотензивных крыс WAG было проведено секвенирование транскриптомов с помощью метода RNA-Seq.

Секвенирование транскриптома (метод RNA-Seq) позволяет получать информацию об уровне транскрипции всех генов в исследуемом образце ткани, а также выявлять нуклеотидные замены (SNPs) по сравнению с референсным образцом. Для сравнительного анализа транскриптомов гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс WAG были выбраны ствол мозга и гипоталамус, в которых находятся центральные звенья регуляции АД (de Wardener, 2001; Waki *et al.*, 2011), а также надпочечник и почка, являющиеся эффекторными звеньями и мишенями при развитии гипертонии (Hall, 2003; Moneva & Gomez-Sanchez, 2002).

В предыдущей главе нами было показано, что у животных F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев было найдено несколько генетических локусов, ассоциированных с приростом уровня АД при воздействии рестрикционного стресса, т.е. с основным признаком, по которому проводилась селекция крыс НИСАГ. Соответственно, анализ транскриптомов органов-мишеней у крыс НИСАГ именно этой возрастной категории может наиболее точно охарактеризовать картину сопряженных с селекцией изменений в уровне транскрипции генов у стресс-чувствительного организма при развитии генетически обусловленной гипертонии.

В данной части работы представлены

1) результаты сравнительного анализа транскриптомов ствола мозга (продолговатый мозг и мост), гипоталамуса, надпочечника, а также коркового и мозгового вещества почек гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс WAG в возрасте 3-х месяцев.

2) дифференциально экспрессирующиеся гены (ДЭГ) в проанализированных органах/тканях;

3) результаты аннотации ДЭГ в базах данных, позволившие выявить гены, ассоциированные с гипертонией, а также определить основные биологические процессы и метаболические пути, дающие вклад в различия функционирования взятых в анализ органов/тканей у гипертензивных крыс НИСАГ по сравнению с нормотензивными крысами WAG.

3.2.1. Сравнительный анализ транскриптомов ствола мозга крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев.

Всего в стволе мозга (продолговатый мозг и мост) крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев было выявлено 13546 транскрибирующихся аннотированных генов. Среди них было найдено 224 ДЭГ, список которых приведен на сайте ISIAH rat DataBase (<http://icg.nsc.ru/isiah/category/rnaseq/>).

Гены, ассоциированные с АГ и с заболеваниями ЦНС

Согласно аннотации ДЭГ в базе данных RGD было определено 18 генов, ассоциированных с гипертонией. Еще четыре гена (*Acta2*, *Hba2*, *P2rx4*, and *Sult1a1*), имеющие отношение к регуляции уровня АД, были выявлены при функциональном анализе ДЭГ в базе DAVID (Таблица 13). Почти все гены (19 генов из 22), представленные в Таблице 13, ассоциированы также с заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС). Три гена (*Ephx2*, *F2r* and *Il18*) ассоциированы с ишемией мозга. Всего среди генов, дифференциально экспрессирующихся в стволе мозга крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев, были найдены 61 ген, ассоциированных с заболеваниями ЦНС (Таблица 14).

Таблица 13. Гены, дифференциально экспрессирующиеся в стволе мозга крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев и ассоциированные с развитием гипертонии и регуляцией уровня АД

Символ гена	ID гена	Название	log2 fold_change НИСАГ/WAG	q_value
Rat Genome Database				
<i>Aoc3*</i>	29473	amine oxidase, copper containing 3 (vascular adhesion protein 1)	-1.40	4.94E-03
<i>Cbs*</i>	24250	cystathionine beta synthase	0.54	2.18E-02
<i>Chi3l1*</i>	89824	chitinase 3-like 1 (cartilage glycoprotein-39)	-1.36	4.94E-03
<i>Colla1*</i>	29393	collagen, type I, alpha 1	-0.73	4.94E-03
<i>Col3a1*</i>	84032	collagen, type III, alpha 1	-1.08	4.94E-03
<i>Cyp11a1*</i>	29680	cytochrome P450, family 11, subfamily a, polypeptide 1	2.55	2.79E-02
<i>Cyp11b1</i>	500892	cytochrome P450, family 11, subfamily b, polypeptide 1	1.12	8.85E-03
<i>Cyp11b2*</i>	24294	cytochrome P450, family 11, subfamily b, polypeptide 2	1.12	8.85E-03
<i>Ephx2*#</i>	65030	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic	4.23	4.94E-03
<i>F2r*#</i>	25439	coagulation factor II (thrombin) receptor	0.81	4.94E-03
<i>Fn1*</i>	25661	fibronectin 1	-1.30	4.94E-03
<i>Gstm2*</i>	24424	glutathione S-transferase mu 2	-1.10	8.85E-03
<i>Gucy1a3*</i>	497757	guanylate cyclase 1, soluble, alpha 3	-0.69	8.85E-03
<i>Igfbp2*</i>	25662	insulin-like growth factor binding protein 2	-0.51	3.11E-02
<i>Il18*#</i>	29197	interleukin 18	-1.29	2.18E-02
<i>Npr1</i>	24603	natriuretic peptide receptor A/guanylate cyclase A (atrionatriuretic peptide receptor A)	-0.61	1.25E-02
<i>Ptgds*</i>	25526	prostaglandin D2 synthase (brain)	-0.74	4.94E-03
<i>Tlr3*</i>	364594	toll-like receptor 3	0.96	4.94E-03
DAVID				
<i>Acta2*ψ</i>	81633	smooth muscle alpha-actin	-0.74	4.94E-03
<i>Hba2ψ</i>	360504	hemoglobin alpha 2 chain	0.58	1.87E-02
<i>P2rx4*ψ</i>	29659	purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel 4	-0.88	4.94E-03
<i>Sult1a1*ψ</i>	83783	sulfotransferase family, cytosolic, 1A, phenol-preferring, member 1	-0.85	1.25E-02

Гены, ассоциированные: *- с заболеваниями центральной нервной системы; # - с ишемией мозга; ψ - с регуляцией уровня АД.

Таблица 14. Гены, дифференциально экспрессирующиеся в стволе мозга крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев и ассоциированные с заболеваниями ЦНС

Символ гена	ID гена	Название	log2 fold_change НИСАГ/WAG	q_value
<i>Abcg2</i>	312382	ATP-binding cassette, subfamily G (WHITE), member 2	1.84	4.94E-03
<i>Acadsb</i>	25618	acyl-CoA dehydrogenase, short/branched chain	-0.61	3.91E-02
<i>Acta2</i>	81633	smooth muscle alpha-actin	-0.74	4.94E-03
<i>Aldh1a1</i>	24188	aldehyde dehydrogenase 1 family, member A1	0.51	3.91E-02
<i>Aldh1a2</i>	116676	aldehyde dehydrogenase 1 family, member A2	-0.67	4.94E-03
<i>Aoc3</i>	29473	amine oxidase, copper containing 3 (vascular adhesion protein 1)	-1.40	4.94E-03
<i>Atp10a</i>	365266	ATPase, class V, type 10A	-0.75	4.94E-03
<i>Bmp6</i> [#]	25644	bone morphogenetic protein 6	-0.65	3.39E-02
<i>Cadps2</i>	312166	Ca ⁺⁺ -dependent secretion activator 2	0.56	3.39E-02
<i>Car8</i>	297814	carbonic anhydrase 8	1.29	4.94E-03
<i>Casp4</i>	114555	caspase 4, apoptosis-related cysteine peptidase	1.07	8.85E-03
<i>Cbs</i>	24250	cystathionine beta synthase	0.54	2.18E-02
<i>Cckbr</i>	25706	cholecystokinin B receptor	-1.25	4.94E-03
<i>Chi3l1</i>	89824	chitinase 3-like 1 (cartilage glycoprotein-39)	-1.36	4.94E-03
<i>Colla1</i>	29393	collagen, type I, alpha 1	-0.73	4.94E-03
<i>Col3a1</i>	84032	collagen, type III, alpha 1	-1.08	4.94E-03
<i>Col6a3</i>	367313	procollagen, type VI, alpha 3	-0.87	4.94E-03
<i>Cyp11a1</i>	29680	cytochrome P450, family 11, subfamily a, polypeptide 1	2.55	2.79E-02
<i>Cyp11b2</i>	24294	cytochrome P450, family 11, subfamily b, polypeptide 2	1.12	8.85E-03
<i>Des</i>	64362	desmin	-0.90	4.94E-03
<i>Eif3c</i>	293484	eukaryotic translation initiation factor 3, subunit C	-0.52	1.58E-02
<i>Ephx2</i> [#]	65030	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic	4.23	4.94E-03
<i>Ercc2</i>	308415	excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 2	-2.96	4.94E-03
<i>F2r</i> [#]	25439	coagulation factor II (thrombin) receptor	0.81	4.94E-03
<i>Fhit</i>	60398	fragile histidine triad gene	2.12	4.94E-03
<i>Flna</i>	293860	filamin A, alpha	-0.58	4.94E-03
<i>Fn1</i>	25661	fibronectin 1	-1.30	4.94E-03
<i>Gabra6</i> [#]	29708	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, alpha 6	3.65	4.94E-03

<i>Gabrd</i>	29689	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, delta	1.22	1.58E-02
<i>Grm2</i>	24415	glutamate receptor, metabotropic 2	-2.74	4.94E-03
<i>Gstm2</i>	24424	glutathione S-transferase mu 2	-1.10	8.85E-03
<i>Gucy1a3</i>	497757	guanylate cyclase 1, soluble, alpha 3	-0.69	8.85E-03
<i>Hoxb8</i>	24457	homeo box B8	1.04	8.85E-03
<i>Igf2</i> #	24483	insulin-like growth factor 2	-0.93	4.94E-03
<i>Igfbp2</i>	25662	insulin-like growth factor binding protein 2	-0.51	3.11E-02
<i>Il16</i>	116996	interleukin 16	1.22	4.94E-03
<i>Il18</i> #	29197	interleukin 18	-1.29	2.18E-02
<i>Itpr1</i>	25262	inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, type 1	0.79	4.94E-03
<i>Itpripl1</i>	499885	inositol 1,4,5-trisphosphate receptor interacting protein-like 1	1.36	4.94E-03
<i>Ltbp1</i> #	59107	latent transforming growth factor beta binding protein 1	-0.72	4.60E-02
<i>Mal</i>	25263	mal, T-cell differentiation protein	-0.78	4.94E-03
<i>Mapre2</i>	679221	microtubule-associated protein RP/EB family member 2-like	-1.01	1.58E-02
<i>Mccc2</i>	361884	methylcrotonoyl-CoA carboxylase 2 (beta)	-0.60	8.85E-03
<i>Mcm7</i>	288532	minichromosome maintenance complex component 7	0.80	4.94E-03
<i>Mgmt</i>	25332	O-6-methylguanine-DNA methyltransferase	-0.96	4.60E-02
<i>Myh11</i>	24582	myosin, heavy chain 11, smooth muscle	-0.51	2.18E-02
<i>Ncaph</i>	680089	non-SMC condensin I complex, subunit H	2.40	4.94E-03
<i>Nptx2</i>	288475	neuronal pentraxin II	-1.35	4.94E-03
<i>P2rx4</i>	29659	purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel 4	-0.88	4.94E-03
<i>P2ry12</i>	64803	purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 12	0.66	1.87E-02
<i>Pld5</i>	289270	phospholipase D family, member 5	-0.99	4.94E-03
<i>Ppm1k</i>	312381	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1K	-0.52	4.84E-02
<i>Ptgds</i>	25526	prostaglandin D2 synthase (brain)	-0.74	4.94E-03
<i>Rbp4</i>	25703	retinol binding protein 4, plasma	-1.48	4.94E-03
<i>Retsat</i>	246298	retinol saturase (all trans retinol 13,14 reductase)	1.86	4.94E-03
<i>Snx14</i>	315871	sorting nexin 14	-0.66	8.85E-03
<i>Sult1a1</i>	83783	sulfotransferase family, cytosolic, 1A, phenol-preferring, member 1	-0.85	1.25E-02
<i>Tlr3</i>	364594	toll-like receptor 3	0.96	4.94E-03
<i>Ttr</i> #	24856	transthyretin	-2.80	4.94E-03

<i>Vtn</i>	29169	vitronectin	-0.55	3.91E-02
<i>Zbtb16</i>	353227	zinc finger and BTB domain containing 16	-0.84	8.85E-03

Гены, ассоциированные с: # - ишемией мозга.

Гены, кодирующие транскрипционные факторы

Среди ДЭГ были найдены 13 генов, кодирующих транскрипционные факторы (Таблица 15). Некоторые из них ассоциированы с заболеваниями центральной нервной системы.

Таблица 15. Гены, кодирующие транскрипционные факторы и дифференциально экспрессирующиеся в стволе мозга крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев

Символ гена	ID гена	Название	log2 fold_change НИСАГ/WAG	q_value
<i>Aebp1</i>	305494	AE binding protein 1	-0.52	2.50E-02
<i>Ercc2*</i>	308415	excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 2	-2.96	4.94E-03
<i>Grhl3</i>	298555	grainyhead-like 3 (Drosophila)	1.37	4.94E-03
<i>Hoxb8*</i>	24457	homeo box B8	1.04	8.85E-03
<i>Irf7</i>	293624	interferon regulatory factor 7	1.02	4.94E-03
<i>Mal*</i>	25263	mal, T-cell differentiation protein	-0.78	4.94E-03
<i>Mcm7*</i>	288532	minichromosome maintenance complex component 7	0.80	4.94E-03
<i>Neurod1</i>	29458	neurogenic differentiation 1	2.10	4.94E-03
<i>Nfkbil1</i>	361794	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor-like 1	0.96	4.94E-03
<i>Pbx3</i>	311876	pre-B-cell leukemia homeobox 3	-1.43	4.94E-03
<i>Star</i>	25557	steroidogenic acute regulatory protein	2.49	4.94E-03
<i>Zbtb16*</i>	353227	zinc finger and BTB domain containing 16	-0.84	8.85E-03
<i>Zfp488</i>	290571	zinc finger protein 488	-1.26	4.94E-03

*- гены, ассоциированные с заболеваниями центральной нервной системы;

Функциональная аннотация ДЭГ

Функциональная аннотация ДЭГ выявила ряд биологических процессов, которые могут оказывать влияние на развитие АГ у крыс НИСАГ. Группы ДЭГ, относящиеся к этим биологическим процессам представлены в Приложении, Таблице П.2. Некоторые из этих групп можно рассматривать

как основные, и состоящие из подгрупп, которые, в свою очередь, могут рассматриваться как описывающие специфичность основных процессов (Рисунок 35).

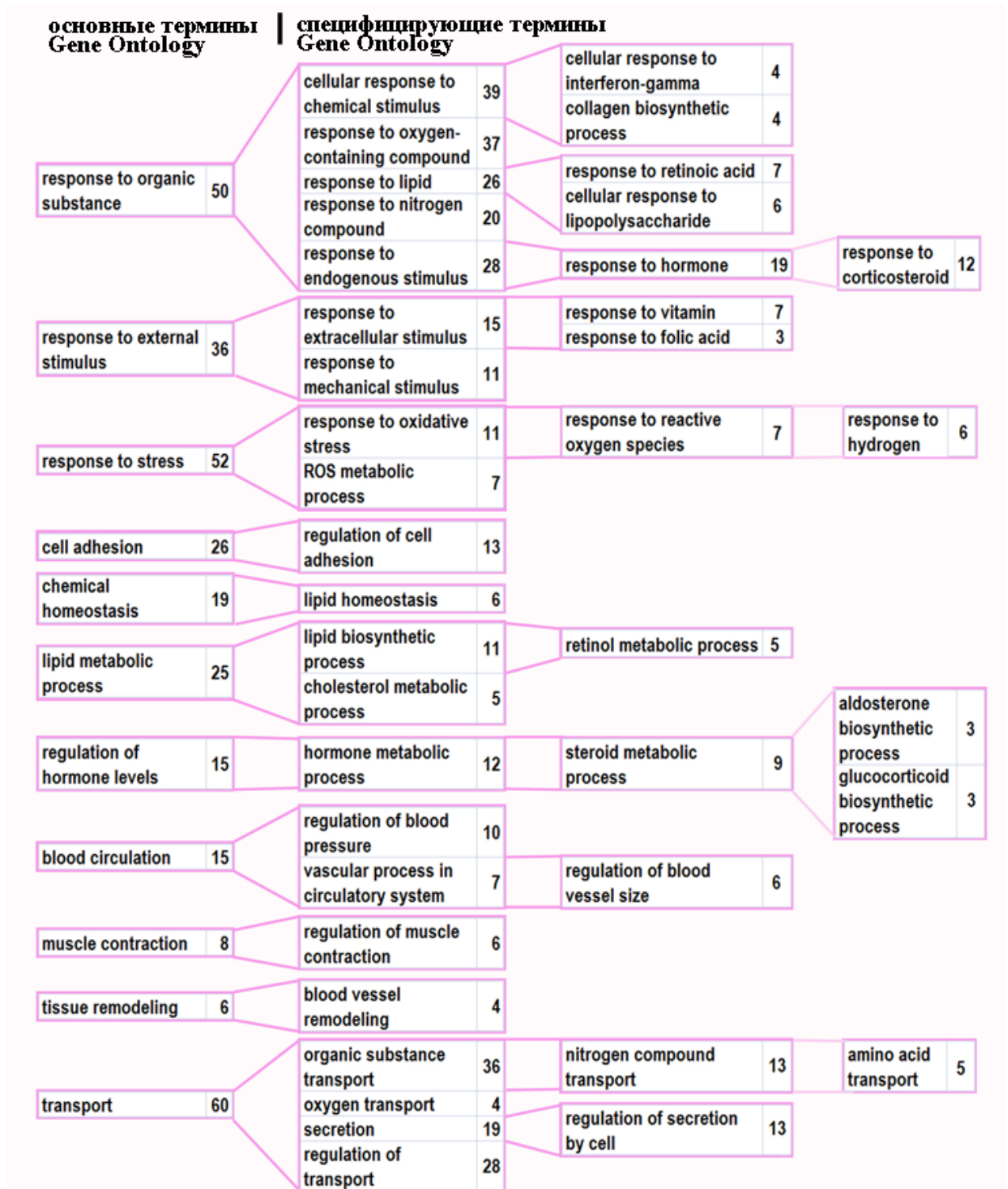


Рисунок 35. Основные группы ДЭГ ствола мозга, описанные терминами Gene Ontology, относящимися к биологическим процессам, которые могут быть ассоциированы с развитием гипертонии у крыс НИСАГ, и подгруппы, описывающие специфичность основных процессов. Цифры указывают число генов в группе.

Группа ДЭГ, описываемая термином 'hormone metabolic process', была наиболее статистически значимо обогащенной (Приложение, Таблица П.2), что подчеркивает важность регуляции уровня гормонов при развитии стресс-чувствительной гипертонии у крыс НИСАГ. В эту группу вошли 4 гена (*Cyp11a1*, *Cyp11b1*, *Cyp11b2*, *Star*), кодирующих ферменты, контролирующие биосинтез стероидных гормонов. Уровень транскрипции всех четырех генов был повышен в стволе мозга крыс НИСАГ.

Гены *Cyp11b1* и *Cyp11b2* кодируют ферменты, являющиеся ключевыми в биосинтезе кортикостерона и альдостерона и играющие важную роль в регуляции уровня АД. Однако, уровень их транскрипции в программе Cufflinks был протестирован совместно, вероятно, из-за значительного сходства их мРНК последовательностей. Для подтверждения дифференциального уровня транскрипции этих генов был проведен ПЦР в реальном времени, результаты которого (Рисунок 36) показали, что оба гена являются дифференциально транскрибируемыми в стволе мозга крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев.

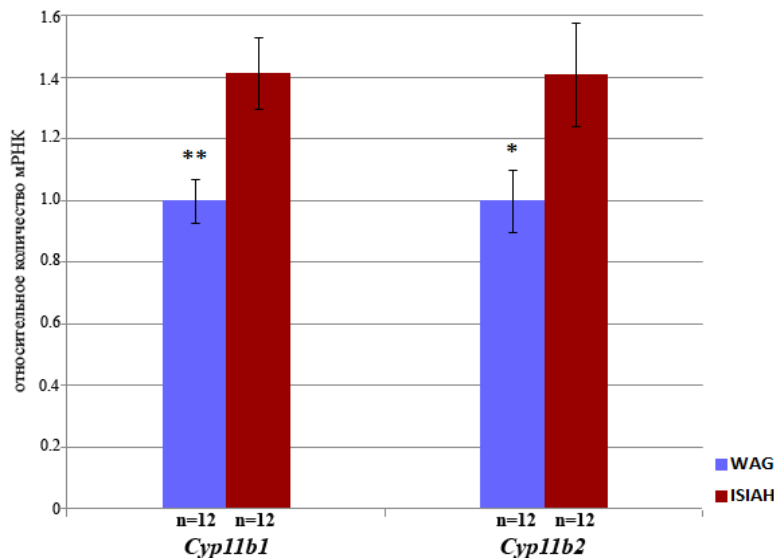


Рисунок 36. Измерение мРНК генов *Cyp11b1* и *Cyp11b2* в стволе мозга крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев методом ПЦР в реальном времени.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ – межлинейные различия

Согласно результатам функциональной аннотации ДЭГ были найдены несколько групп генов, которые могут иметь непосредственное отношение к

контролю уровня АД. Это группы ДЭГ, описываемые терминами ‘blood circulation’, ‘regulation of blood pressure’, ‘regulation of blood vessel size’, ‘regulation of muscle contraction’ и ‘blood vessel remodeling’. Многие ДЭГ, относящиеся к этим группам, уже являются ассоциированными с гипертонией, остальные ДЭГ в этих группах могут рассматриваться как потенциальные гены-кандидаты, вовлеченные в процессы, ассоциированные с регуляцией уровня АД у гипертензивных крыс НИСАГ.

Функциональная аннотация ДЭГ позволила выявить несколько групп генов, ассоциированных с ответом на различные стимулы, такие как ‘response to organic substance’ (включает подгруппы: response to endogenous stimulus, response to hormone, response to lipid, response to nitrogen compound), ‘response to external stimulus’ (extracellular stimulus и mechanical stimulus), а также ‘response to stress’, включая ‘response to oxidative stress’.

Многочисленные ДЭГ были ассоциированы с функцией транспорта, а также с регуляцией транспорта, включая секрецию и регуляцию секреции. Эти группы ДЭГ, как и некоторые другие, ассоциированные с клеточной адгезией, гомеостазом, метаболизмом липидов и др., указывают на многочисленные изменения в функционировании ствола мозга гипертензивных крыс НИСАГ по сравнению с нормотензивными крысами.

Метаболические пути, содержащие гены, дифференциально экспрессирующиеся в стволе мозга крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев

Аннотация ДЭГ в базе данных KEGG позволила выявить 8 метаболических путей, в функционировании которых можно ожидать наиболее значимые межлинейные различия. ДЭГ, относящиеся к найденным метаболическим путям, представлены в Таблице 16. Аналогично результатам функциональной аннотации в Gene Ontology наиболее статистически значимо обогащенные метаболические пути были связаны с регуляцией гормонального статуса организма (с синтезом и секрецией альдостерона) и с регуляцией уровня АД (с сокращением гладкомышечных клеток сосудов).

Все выявленные метаболические пути содержат ДЭГ, ассоциированные с гипертонией.

Таблица 16. Метаболические пути и относящиеся к ним гены, дифференциально экспрессирующиеся в стволе мозга крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев

Символ гена	ID гена	log2 fold_change НИСАГ/WAG	Название
Aldosterone synthesis and secretion, p=3.86E-03			
<i>Adcy2</i>	81636	0.55	adenylate cyclase 2 (brain)
<i>Cyp11a1*</i>	29680	2.55	cytochrome P450, family 11, subfamily a, polypeptide 1
<i>Cyp11b1*</i>	500892	1.12	cytochrome P450, family 11, subfamily b, polypeptide 1
<i>Itp1</i>	25262	0.79	inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, type 1
<i>Npr1*</i>	24603	-0.61	natriuretic peptide receptor A/guanylate cyclase A (atriuretic peptide receptor A)
<i>Star</i>	25557	2.49	steroidogenic acute regulatory protein
Vascular smooth muscle contraction, p=4.07E-03			
<i>Acta2</i>	81633	-0.74	smooth muscle alpha-actin
<i>Actg2</i>	25365	-1.26	actin, gamma 2, smooth muscle, enteric
<i>Adcy2</i>	81636	0.55	adenylate cyclase 2 (brain)
<i>Gucy1a3*</i>	497757	-0.69	guanylate cyclase 1, soluble, alpha 3
<i>Itp1</i>	25262	0.79	inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, type 1
<i>Npr1*</i>	24603	-0.61	natriuretic peptide receptor A/guanylate cyclase A (atriuretic peptide receptor A)
<i>Pla2g3</i>	289733	-0.84	phospholipase A2, group III
ECM-receptor interaction, p=4.94E-03			
<i>Colla1*</i>	29393	-0.73	collagen, type I, alpha 1
<i>Col3a1*</i>	84032	-1.08	collagen, type III, alpha 1
<i>Col6a3</i>	367313	-0.87	procollagen, type VI, alpha 3
<i>Fn1*</i>	25661	-1.30	fibronectin 1
<i>Sdc4</i>	24771	0.53	syndecan 4
<i>Vtn</i>	29169	-0.55	vitronectin
Platelet activation, p=6.64E-03			
<i>Adcy2</i>	81636	0.55	adenylate cyclase 2 (brain)
<i>Colla1*</i>	29393	-0.73	collagen, type I, alpha 1
<i>Col3a1*</i>	84032	-1.08	collagen, type III, alpha 1
<i>F2r*</i>	25439	0.81	coagulation factor II (thrombin) receptor
<i>Gucy1a3*</i>	497757	-0.69	guanylate cyclase 1, soluble, alpha 3
<i>Itp1</i>	25262	0.79	inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, type 1
<i>P2ry12</i>	64803	0.66	purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 12

Arachidonic acid metabolism, p=1.82E-02			
<i>Cyp2j10</i>	313373	-0.79	cytochrome P450, family 2, subfamily j, polypeptide 10
<i>Ephx2*</i>	65030	4.23	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic
<i>Gpx3</i>	64317	0.71	glutathione peroxidase 3
<i>Pla2g3</i>	289733	-0.84	phospholipase A2, group III
<i>Ptgds*</i>	25526	-0.74	prostaglandin D2 synthase (brain)
Glutathione metabolism, p=3.54E-02			
<i>Gpx3</i>	64317	0.71	glutathione peroxidase 3
<i>Gsta3</i>	494500	0.60	glutathione S-transferase A3
<i>Gstm2*</i>	24424	-1.10	glutathione S-transferase mu 2
<i>Gstm4</i>	499689	-1.95	glutathione S-transferase mu 4
Focal adhesion, p=4.69E-02			
<i>Colla1*</i>	29393	-0.73	collagen, type I, alpha 1
<i>Col3a1*</i>	84032	-1.08	collagen, type III, alpha 1
<i>Col6a3</i>	367313	-0.87	procollagen, type VI, alpha 3
<i>Flna</i>	293860	-0.58	filamin A, alpha
<i>Flnc</i>	362332	-0.64	filamin C, gamma
<i>Fn1*</i>	25661	-1.30	fibronectin 1
<i>Vtn</i>	29169	-0.55	vitronectin
Renin secretion, p=5.08E-02			
<i>Clca1</i>	308015	-1.43	chloride channel accessory 1
<i>Gucy1a3*</i>	497757	-0.69	guanylate cyclase 1, soluble, alpha 3
<i>Itp1</i>	25262	0.79	inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, type 1
<i>Npr1*</i>	24603	-0.61	natriuretic peptide receptor A/guanylate cyclase A (atrionatriuretic peptide receptor A)

*- гены, ассоциированные с гипертонией;

3.2.1.1. Обсуждение результатов сравнительного анализа транскриптомов ствола мозга крыс НИСАГ и WAG

Нейроны ствола мозга контролируют активность барорефлекса и функционирование симпатической нервной системы, обеспечивая гомеостатическую регуляцию уровня АД. Результаты нашего исследования помогли провести сравнительный анализ транскрипционных профилей ствола мозга у гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс WAG, и выявить многочисленные ДЭГ, что предполагает наличие множественных нарушений в функционировании ствола мозга у крыс НИСАГ.

Крысы НИСАГ ранее были охарактеризованы как модель гипертонии с генетически обусловленной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем (Markel *et al.*, 2007).

Согласно функциональной аннотации ДЭГ в Gene Ontology несколько наиболее статистически значимо обогащенных терминов были ассоциированы с биосинтезом и метаболизмом гормонов ('hormone metabolic process', 'regulation of hormone levels', 'steroid metabolic process', 'aldosterone biosynthetic process') и с ответом на гормональные воздействия ('response to organic substance', 'response to hormone', 'response to steroid hormone') (Приложение, Таблица П.2).

Повышенный уровень транскрипции нескольких генов, являющихся ключевыми в контроле биосинтеза стероидных гормонов (*Cyp11a1*, *Cyp11b1*, *Cyp11b2*) (Hu *et al.*, 2001) (Рисунок 37), позволяет предположить увеличение их синтеза, в частности альдостерона, в стволе мозга крыс НИСАГ. Согласно анализу метаболических путей в базе данных KEGG, синтез и секреция альдостерона также был определен как один из наиболее значимых метаболических путей.



Рисунок 37. Схема биосинтеза стероидных гормонов. Красным цветом отмечены гены, транскрипция которых достоверно увеличена в стволе мозга крыс НИСАГ по сравнению с WAG.

Ранее было показано, что небольшие количества синтезируемого альдостерона в стволе мозга крыс SS с соль-чувствительной гипертензией достаточны для активации минералокортикоидных рецепторов (Gomez-Sanchez *et al.*, 2005). Синтезируемый в мозге альдостерон усиливает потребление соли, активировывает симпатическую нервную систему и секрецию вазопрессина и является важным событием для развития соль-чувствительной гипертензии (Gomez-Sanchez *et al.*, 2010; Oki *et al.*, 2012).

Наши результаты по измерению уровня транскрипции генов *Cyp11b1* и *Cyp11b2* (Рисунок 36) хорошо совпадают с результатами измерения уровня экспрессии этих генов в стволе мозга крыс SS (Gomez-Sanchez *et al.*, 2010),

что позволяет предполагать повышенный уровень синтеза альдостерона в стволе мозга крыс НИСАГ и, как и у крыс SS, значимый вклад этого механизма в развитие стресс-чувствительной гипертензии крыс НИСАГ.

Функциональная аннотация выявила несколько групп ДЭГ, связанных с ответом на разные воздействия: ‘response to organic substance’, ‘response to external stimulus’, и ‘response to stress’. Как следует из Рисунка 35, ‘response to organic substance’ связан с различными стимулами, наиболее важным из которых, вероятно, является эндогенный (гормональный) стимул. Из 19 генов, ассоциированных с ответом на гормональный стимул, 12 генов имеют отношение к ответу на воздействие кортикостероидов. Центральная роль повышенного биосинтеза стероидов в головном мозге крыс НИСАГ уже обсуждалась выше, поэтому можно считать очень ожидаемым то, что была обнаружена и значительная группа ДЭГ, связанных с ответом на кортикостероиды.

Другая многочисленная группа ДЭГ была ассоциирована с ответом на стресс. Несколько ДЭГ в этой группе связаны с реакцией на окислительный стресс и метаболизм ROS (reactive oxygen species). Окислительный стресс в функционально важных областях ствола мозга (NTS и RVLM), вовлеченных в регуляцию симпатического вазомоторного тонуса, известен как один из основных механизмов, участвующих в центральной симпатической гиперактивации и развитии нейрогенной гипертензии (Chan & Chan, 2012). Результаты нашего исследования позволяют предполагать, что крысы НИСАГ генетически предрасположены к развитию окислительного стресса в стволе мозга. Поскольку наличие хронического окислительного стресса в нейронах играет ключевую роль в нейрогуморальной активации при гипертензии, ожирении и сердечной недостаточности (Zanzinger, 2002), то можно думать, что окислительный стресс в стволе мозга крыс НИСАГ может быть одним из ключевых факторов, способствующих развитию у этих крыс стресс-чувствительной гипертензии.

Поскольку крысы НИСАГ характеризуются повышенной чувствительностью к стрессовым воздействиям, то можно предполагать, что у них должны быть особенности в регуляции процесса синаптической передачи нервного импульса. В связи с этим среди найденных ДЭГ следует обратить внимание на два гена (*Gabra6* и *Gabrd*), кодирующие рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), и ген *Grm2*, кодирующий рецепторы глутамата. Глутамат и ГАМК являются двумя основными, соответственно, возбуждающими и ингибирующими нейротрансмиттерами центральной нервной системы (Goudet *et al.*, 2009). Мы можем предполагать, что эти гены могут участвовать в регуляции симпатической активности в стволе мозга крыс НИСАГ. Возможно, что повышенный уровень транскрипции генов *Gabra6* и *Gabrd* и сниженный уровень транскрипции гена *Grm2* в стволе мозга крыс НИСАГ отражает их участие в компенсаторно-адаптационных процессах, направленных на поддержание гомеостаза в условиях повышенного давления у крыс НИСАГ.

При аннотации ДЭГ в базе данных Gene Ontology было обнаружено несколько групп генов, связанных с модуляцией АД и развития гипертензии ('blood circulation', 'regulation of BP', 'regulation of blood vessel size', 'regulation of muscle contraction' и 'blood vessel remodeling'). Многие DEG в этих группах аннотируются в базе данных RGD как гены, ассоциированные с гипертензией, и, соответственно, могут рассматриваться как гены-кандидаты, участвующие в регуляции кровотока в стволе мозга и уровня АД у крыс НИСАГ.

Функциональная аннотация ДЭГ в базе данных KEGG показала, что в развитие гипертензии у крыс НИСАГ могут давать вклад нарушения различных метаболических путей. Наиболее статистически значимыми из них являются синтез и секреция альдостерона (aldosterone synthesis and secretion), что обсуждалось выше, и сокращение гладкомышечных клеток сосудов (vascular smooth muscle contraction).

Уже давно известно, что регуляция сосудистого сопротивления в стволе мозга играет важную роль в ауторегуляции мозгового кровотока (Faraci *et al.*, 1987). В нашей работе среди ДЭГ, относящихся к метаболическому пути, связанному с сокращением гладкомышечных клеток сосудов, были гены ассоциированные с гипертонией и/или с заболеваниями центральной нервной системы (*Acta2*, *Gucy1a3*, *Itp1* и *Npr1*). Уровень транскрипции одного из них (*Itp1*) был повышен в стволе мозга крыс НИСАГ. *Itp1* кодирует рецептор инозитол-1,4,5-трифосфата, первого типа. Повышение экспрессии IP₃R в гладкомышечных клетках сосудов связано с высвобождением ионов Ca²⁺ и усилением сокращения гладкомышечной мускулатуры сосудов (Abou-Saleh *et al.*, 2013). *Gucy1a3* кодирует белок, функционирующий как внутриклеточный рецептор оксида азота, который способствует процессу расслабления гладкомышечных клеток сосудов (Buys *et al.*, 2012), а *Npr1* кодирует рецептор натрийуретического белка мозга (Scott *et al.*, 2009), который известен как мощный антагонист альдостерона и обладает вазодилататорными свойствами. Соответственно, снижение уровня транскрипции генов *Gucy1a3* и *Npr1* также может давать вклад в повышение сокращения гладкомышечной мускулатуры сосудов в стволе мозга крыс НИСАГ. И наоборот, снижение уровня транскрипции гена *Acta2*, кодирующего актин (Wang *et al.*, 2002), может быть направлено против чрезмерного сокращения гладкомышечной мускулатуры сосудов у крыс НИСАГ, т.е. оказывать протективное действие.

Метаболический путь, относящийся к регуляции взаимодействия рецепторов с внеклеточным матриксом ('extracellular matrix (ECM)-receptor interactions') ответственен за прямой и опосредованный контроль клеточной адгезии, миграции клеток, их дифференцировки, пролиферации и апоптоза. При гипертонии хроническое растяжение стенок сосудов приводит к ремоделированию сосудов, увеличению их жесткости и кальцификации. Этот процесс требует модификации как экстраклеточного матрикса, так и взаимодействия между матриксом и клетками (Lemarie *et al.*, 2010). Было

показано, что при хронической гипертонии утолщение стенок интрацеребральных артерий ассоциировано с увеличением белков экстраклеточного матрикса (Nag & Kilty, 1997). Однако, в нашей работе большинство ДЭГ, относящихся к метаболическому пути 'ЕСМ-receptor interaction', имели сниженный уровень транскрипции в стволе мозга крыс НИСАГ. Причины этого наблюдения предстоит выяснить в дальнейшей работе.

Метаболизм арахидоновой кислоты также заслуживает внимания. Арахидоновая кислота является предшественником многих биологически активных производных (Zeldin, 2001), что схематически представлено на Рисунке 38.



Рисунок 38. Схема метаболизма арахидоновой кислоты. HETEс – (hydroxyeicosatetraenoic acids) – гидроксиейкозатетраеновые кислоты; DНЕТс - (dehydroeroxyeicosatrienoic acids) - дегидроэпоксиэйкозатриеновые кислоты.

В настоящей работе было найдено несколько генов с измененным уровнем транскрипции в стволе мозга крыс НИСАГ, относящихся к метаболизму арахидоновой кислоты. Один из них, *Pla2g3*, кодирующий фосфолипазу А2, вовлечен в синтез арахидоновой кислоты, а белки, кодируемые несколькими другими генами, участвуют в процессах образования различных метаболитов арахидоновой кислоты. В частности, сниженный уровень транскрипции гена *Ptgds* позволяет предполагать

сниженный уровень простагландина D2, который функционирует в центральной нервной системе как нейромодулятор, а также как трофический фактор. Кроме того, он вовлечен в процесс сокращения/релаксации гладкомышечных клеток сосудов и является мощным ингибитором агрегации тромбоцитов.

К другим производным арахидоновой кислоты относятся эпоксиэйкозатриеновые кислоты (EETs), в биосинтезе которых принимают участие цитохромы P450. Снижение уровня транскрипции гена *Cyp2j10* может приводить к снижению уровня EETs, которые модулируют ионный транспорт, уровень экспрессии генов, оказывают противовоспалительное и профибринолитическое действие, а также способствуют релаксации сосудов (Spector *et al.*, 2004). EETs могут метаболизироваться многими ферментами, одним из которых является растворимая эпоксидгидролаза (sEH), кодируемая геном *Ephx2* (Zeldin, 2001). sEH метаболизирует EETs с образованием неактивных производных DHETs (дегидроэпоксиэйкозатриеновые кислоты). Высокий уровень экспрессии sEH ассоциирован с гипертонией как у крыс SHR со спонтанно развивающейся формой заболевания (Sellers *et al.*, 2005), так и у крыс с программируемой гипертонией (Tain *et al.*, 2015b). В нашей работе уровень транскрипции гена *Ephx2* был значительно увеличен в стволе мозга крыс НИСАГ по сравнению с WAG, что, соответственно, может способствовать развитию гипертонии у крыс НИСАГ.

Метаболизм глутатиона также был отнесен к наиболее значимым метаболическим путям. Глутатион является важным внутриклеточным антиоксидантом. Было показано, что индукция окислительного стресса в результате ингибирования глутатион синтазы и, соответственно, снижения синтеза глутатиона приводила к развитию гипертонии у нормотензивных крыс (Vaziri *et al.*, 2000). Глутатион S-трансферазы обеспечивают защиту клеток против токсического действия многих продуктов окислительного стресса, катализируя присоединение глутатиона к эндогенным или чужеродным веществам, что является ключевым этапом процесса

детоксикации организма (Hayes *et al.*, 2005). Сниженный уровень экспрессии глутатион S-трансферазы *mu 2* и повышенный уровень окислительного стресса был описан ранее для крыс со спонтанной гипертензией (Zhou *et al.*, 2008). Снижение активности плазматической GPx-3 было ассоциировано с увеличением активации тромбоцитов и тромбозом церебральных артерий (Leopold & Loscalzo, 2005). Таким образом, мы можем предполагать, что снижение уровня транскрипции генов *Gstm2* и *Gstm4* может ослаблять уровень защиты от окислительного стресса и способствовать развитию патологических процессов в стволе мозга крыс НИСАГ, а повышение уровня экспрессии гена *Gpx3*, вероятно, может играть протективную роль.

Работа показала, что селекция крыс НИСАГ по признаку прироста уровня АД при стрессе, вызванном ограничением подвижности животного в тесной проволочной клетке в течение 30 минут, могла привести к отбору специфических аллелей многих генов, измененный уровень транскрипции которых мог способствовать развитию чувствительной к стрессу гипертензии у крыс НИСАГ. Результаты проведенной нами работы предполагают, что измененная экспрессия генов может играть роль, как в развитии болезни, так и в компенсаторных процессах.

3.2.2. Сравнительный анализ транскриптомов гипоталамуса крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев

В гипоталамусе крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев была детектирована транскрипция 11369 генов, среди них 139 генов, продемонстрировали дифференциальный уровень экспрессии у сравниваемых линий крыс. Список этих ДЭГ приведен на сайте ISIAH rat DataBase (<http://icg.nsc.ru/isiah/category/rnaseq/>).

Гены, ассоциированные с АГ и с заболеваниями ЦНС

Согласно аннотации в RGD, 16 ДЭГ ассоциированы с гипертензией, и 2 гена (*P2rx4* и *Sult1a1*) ассоциированы с регуляцией уровня АД согласно базе данных DAVID (Таблица 17). Многие из этих генов также ассоциированы с

инсулинорезистентностью и с цереброваскулярными заболеваниями, часто сопутствующими развитию АГ. При анализе гипоталамуса были найдены 26 ДЭГ, ассоциированных с заболеваниями ЦНС, включая такие как инфаркт мозга и ишемия мозга, цереброваскулярные заболевания (Таблица 18).

Таблица 17. Гены, дифференциально экспрессирующиеся в гипоталамусе крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев и ассоциированные с развитием АГ и с регуляцией уровня АД

Символ гена	ID гена	Название	log2 fold_change НИСАГ/WAG	q_value
Rat Genome Database				
<i>Chi3l1</i> *#	89824	chitinase 3-like 1 (cartilage glycoprotein-39)	-1.27	6.53E-03
<i>Cst3</i> * Δ #	25307	cystatin C	-0.59	1.18E-02
<i>Cyp11b1</i>	500892	cytochrome P450, family 11, subfamily b, polypeptide 1	1.06	3.58E-02
<i>Cyp11b2</i> *Δ #	24294	cytochrome P450, family 11, subfamily b, polypeptide 2	1.06	3.58E-02
<i>Ephx2</i> * Δ #	65030	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic	4.40	6.53E-03
<i>Fn1</i> *	25661	no definition)	-0.98	6.53E-03
<i>Gstm2</i>	24424	glutathione S-transferase mu 2	-0.74	1.18E-02
<i>Hyal1</i>	367166	hyaluronoglucosaminidase 1	0.71	1.67E-02
<i>Igfbp2</i> * Δ	25662	insulin-like growth factor binding protein 2	-0.92	6.53E-03
<i>Ltbp2</i>	59106	latent transforming growth factor beta binding protein 2	-2.88	6.53E-03
<i>Prkcd</i> * Δ #	170538	protein kinase C, delta	0.63	3.85E-02
<i>Ptgds</i> * Δ #	25526	prostaglandin D2 synthase (brain)	-0.57	2.56E-02
<i>RT1-Ba</i> * #	309621	RT1 class II, locus Ba	-0.80	4.21E-02
<i>RT1-Bb</i> * #	309622	RT1 class II, locus Bb	-1.26	3.21E-02
<i>RT1-Db1</i> * #	294270	RT1 class II, locus Db1	-0.76	3.21E-02
<i>Slc6a3</i> *	24898	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 3	-1.34	6.53E-03
DAVID				
<i>P2rx4</i>	29659	purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel 4	-0.86	6.53E-03
<i>Sult1a1</i>	83783	sulfotransferase family, cytosolic, 1A, phenol-preferring, member 1	-0.63	3.58E-02

Гены, ассоциированные с: *- заболеваниями центральной нервной системы; Δ - инсулинорезистентностью; # - цереброваскулярными заболеваниями;

Таблица 18. Гены, дифференциально экспрессирующиеся в гипоталамусе крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев и ассоциированные с заболеваниями центральной нервной системы

Символ гена	ID гена	Название	log2 fold_change НИСАГ/WAG	q_value
<i>Abca1</i> *	313210	ATP-binding cassette, subfamily A (ABC1), member 1	0.65	1.67E-02
<i>Abcg2</i>	312382	ATP-binding cassette, subfamily G (WHITE), member 2	1.83	6.53E-03
<i>Adamts4</i> *# [©]	66015	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 4	-0.59	3.85E-02
<i>Chi3l1</i> *#	89824	chitinase 3-like 1 (cartilage glycoprotein-39)	-1.27	6.53E-03
<i>Cst3</i> *# [©]	25307	cystatin C	-0.59	1.18E-02
<i>Ctss</i> *#	50654	cathepsin S	-0.50	2.94E-02
<i>Cyp11b2</i> #	24294	cytochrome P450, family 11, subfamily b, polypeptide 2	1.06	3.58E-02
<i>Ephx2</i> # [△] [©]	65030	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic	4.40	6.53E-03
<i>Ercc2</i>	308415	excision repair cross-complementation group 2	2.30	6.53E-03
<i>Fnl1</i> *	25661	fibronectin 1	-0.98	6.53E-03
<i>Galc</i>	314360	galactosylceramidase	-0.72	2.94E-02
<i>Igf2</i> *# [△] [©]	24483	insulin-like growth factor 2 (Igf2), transcript variant 2	-1.09	6.53E-03
<i>Igfbp2</i>	25662	insulin-like growth factor binding protein 2	-0.92	6.53E-03
<i>Mal</i>	25263	mal, T-cell differentiation protein	-0.72	6.53E-03
<i>P2ry12</i> *#	64803	purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 12	0.59	4.60E-02
<i>Prkcd</i> *# [©]	170538	protein kinase C, delta	0.63	3.85E-02
<i>Ptgds</i> #	25526	prostaglandin D2 synthase (brain)	-0.57	2.56E-02
<i>RGD1563482</i>	498179	similar to hypothetical protein FLJ38663	0.79	4.21E-02
<i>RT1-Ba</i> *# [△] [©]	309621	RT1 class II, locus Ba	-0.80	4.21E-02
<i>RT1-Bb</i> *#	309622	RT1 class II, locus Bb	-1.26	3.21E-02
<i>RT1-Da</i> *	294269	RT1 class II, locus Da	-0.63	3.21E-02
<i>RT1-Db1</i> *#	294270	RT1 class II, locus Db1	-0.76	3.21E-02
<i>Selplg</i> #	363930	selectin P ligand	-0.78	6.53E-03
<i>Slc6a3</i>	24898	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 3	-1.34	6.53E-03
<i>Tgfb2</i> *	81809	transforming growth factor, beta 2	0.85	6.53E-03
<i>Vtn</i> *	29169	vitronectin	-0.56	3.21E-02

Гены, ассоциированные с: * - заболеваниями иммунной системы;

- цереброваскулярными заболеваниями; [△] - инфарктом мозга; [©] - ишемией мозга;

Многие из генов, представленных в Таблице 18, ассоциированы с нарушениями функции иммунной системы. Гены, ассоциированные как с заболеваниями центральной нервной системы, так и с гипертонией, отмечены в Таблице 17.

Гены, кодирующие транскрипционные факторы

В работе найдено пять ДЭГ, кодирующих транскрипционные факторы (Таблица 19). Один из них (*Ercc2*) аннотирован в базе данных RGD как ассоциированный с гипертонией. Согласно функциональной аннотации в Gene Ontology (см. Приложение, Таблица П.3), два гена (*Ercc2* и *Grhl3*) входят в группу генов, описываемых термином «ответ на стресс», а другие три гена (*Foxg1*, *Mcm7*, and *Pitx1*) вовлечены в контроль метаболических процессов. Кроме того, ген *Pitx1* может иметь отношение к развитию эндокринной системы.

Таблица 19. Гены, кодирующие транскрипционные факторы и дифференциально экспрессирующиеся в гипоталамусе крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев

Символ гена	ID гена	Название	log2 fold_change НИСАГ/WAG	q_value
<i>Ercc2</i>	308415	excision repair cross-complementation group 2	2.30	6.53E-03
<i>Foxg1</i>	24370	forkhead box G1	-0.86	2.11E-02
<i>Grhl3</i>	298555	grainyhead-like 3 (Drosophila)	1.37	6.53E-03
<i>Mcm7</i>	288532	minichromosome maintenance complex component 7	1.06	6.53E-03
<i>Pitx1</i>	113983	paired-like homeodomain 1	1.07	1.18E-02

Функциональная аннотация ДЭГ

В результате проведения функциональной аннотации ДЭГ были определены группы генов, описанные терминами, относящимися к биологическим процессам, которые могут быть ассоциированы с развитием гипертонии у крыс НИСАГ. Гены в этих группах представлены в Приложении, Таблице П.3. Некоторые из этих групп можно рассматривать как основные, и состоящие из подгрупп, которые, в свою очередь, могут

рассматриваться как описывающие специфичность основных процессов (Рисунок 39).

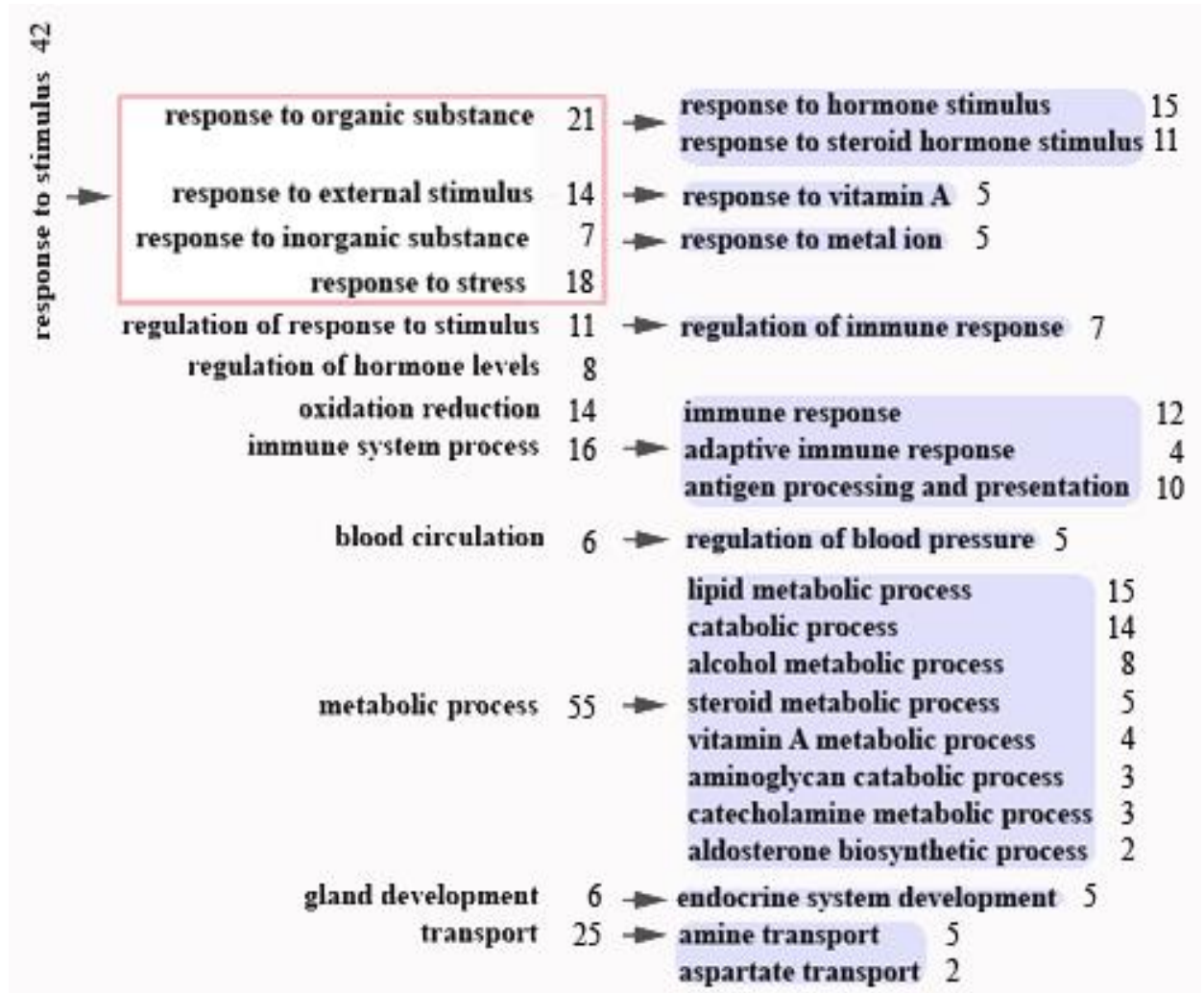


Рисунок 39. Основные группы ДЭГ гипоталамуса, описанные терминами, относящимися к биологическим процессам, которые могут быть ассоциированы с развитием АГ у крыс НИСАГ и подгруппы, описывающие специфичность основных процессов. Цифры указывают число генов в группе.

Среди наиболее значимо обогащенных терминов (т.е. групп, охарактеризованных наиболее высокодостоверными статистическими вероятностями), следует отметить группу генов, участвующих в ответе на воздействие органических факторов. Эта группа состоит из 21 гена, 15 из которых характеризуются как участвующие в ответе на гормональный стимул. Согласно функциональной аннотации специфичность функционирования гипоталамуса гипертензивных крыс НИСАГ может быть связана с регуляцией уровня гормонов, окислительно-восстановительными

реакциями, иммунными процессами, а также с регуляцией уровня АД. Наиболее многочисленная группа ДЭГ была отнесена к метаболическим процессам. В эту категорию вошли группы генов, участвующих в метаболизме стероидных соединений, метаболизме катехоламинов и биосинтезе альдостерона.

Два гена, *Cyp11b1* и *Cyp11b2*, которые кодируют 11 β -гидроксилазу и альдостерон синтазу и, соответственно, являются ключевыми в биосинтезе кортикостерона и альдостерона, были охарактеризованы как имеющие повышенный уровень транскрипции в гипоталамусе крыс НИСАГ. Однако, в связи с тем, что их нуклеотидные последовательности сходны между собой, эти гены в программе Cufflinks были проанализированы совместно. Для проверки существования межлинейных различий в уровне транскрипции этих двух генов был проведен ПЦР в реальном времени. Результаты подтвердили повышенный уровень транскрипции для обоих генов в гипоталамусе крыс НИСАГ (Рисунок 40).

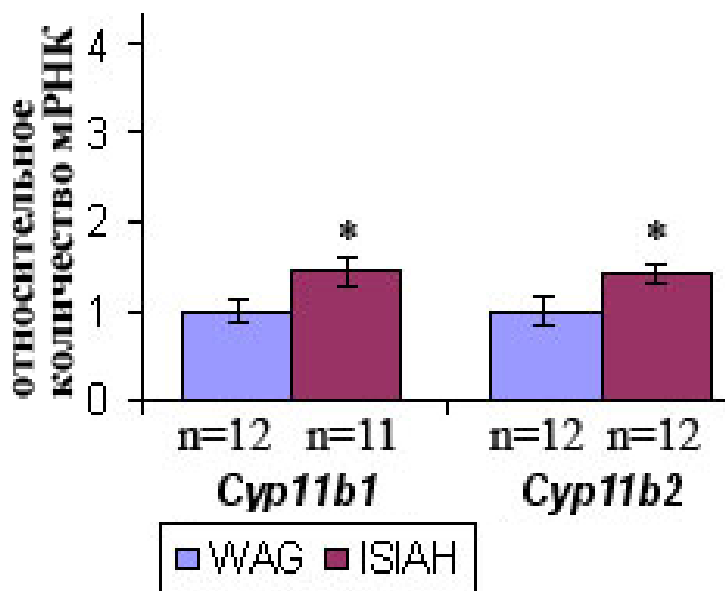


Рисунок 40.

Измерение мРНК генов *Cyp11b1* и *Cyp11b2* в гипоталамусе крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев методом ПЦР в реальном времени.

* $p < 0.05$ – межлинейные различия

Анализ в базе данных KEGG показал, что межлинейные различия в уровне транскрипции генов могут изменять функционирование нескольких метаболических путей (Таблица 20). Четыре из 6-и представленных в Таблице 20 метаболических путей ассоциированы с функцией иммунной системы. Все перечисленные в Таблице 20 метаболические пути (кроме

метаболизма ретинола) содержат ДЭГ, ассоциированные с гипертонией и с заболеваниями центральной нервной системы.

Таблица 20. Метаболические пути и относящиеся к ним гены, дифференциально экспрессирующиеся в гипоталамусе крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев

Символ гена	ID гена	Название	log2 fold_change НИСАГ/WAG
Autoimmune thyroid diseases (p = 4.00E-08)			
<i>Cga</i>	116700	glycoprotein hormones, alpha subunit	1.15
<i>RT1-A1</i>	24973	RT1 class Ia, locus A1	1.17
<i>RT1-A2</i>	24974	RT1 class Ia, locus A2	-1.98
<i>RT1-Ba</i> * #	309621	RT1 class II, locus Ba	-0.80
<i>RT1-Bb</i> * #	309622	similar to RT1 class II histocompatibility antigen, B-1 beta chain precursor	-1.26
<i>RT1-Da</i> #	294269	histocompatibility 2, class II antigen E alpha	-0.63
<i>RT1-Db1</i> * #	294270	RT1 class II, locus Db1	-0.76
<i>RT1-M3-1</i>	24747	histocompatibility 2, M region locus 3	1.00
<i>RT1-S3</i>	294228	histocompatibility 2, T region locus 23; histocompatibility 2, T region locus 24	-2.03
<i>Tshb</i>	25653	thyroid stimulating hormone, beta	2.05
Antigen processing and presentation (p = 7.30E-07)			
<i>Cd74</i>	25599	Cd74 molecule, major histocompatibility complex, class II invariant chain	-0.82
<i>Ctss</i> #	50654	cathepsin S	-0.50
<i>RT1-A1</i>	24973	RT1 class Ia, locus A1	1.17
<i>RT1-A2</i>	24974	RT1 class Ia, locus A2	-1.98
<i>RT1-Ba</i> * #	309621	RT1 class II, locus Ba	-0.80
<i>RT1-Bb</i> * #	309622	similar to RT1 class II histocompatibility antigen, B-1 beta chain precursor	-1.26
<i>RT1-Da</i> #	294269	histocompatibility 2, class II antigen E alpha	-0.63
<i>RT1-Db1</i> * #	294270	RT1 class II, locus Db1	-0.76
<i>RT1-M3-1</i>	24747	histocompatibility 2, M region locus 3	1.00
<i>RT1-S3</i>	294228	histocompatibility 2, T region locus 23; histocompatibility 2, T region locus 24	-2.03
Type I diabetes mellitus (p = 1.20E-05)			
<i>RT1-A1</i>	24973	RT1 class Ia, locus A1	1.17
<i>RT1-A2</i>	24974	RT1 class Ia, locus A2	-1.98
<i>RT1-Ba</i> * #	309621	RT1 class II, locus Ba	-0.80
<i>RT1-Bb</i> * #	309622	similar to RT1 class II histocompatibility antigen, B-1 beta chain precursor	-1.26
<i>RT1-Da</i> #	294269	histocompatibility 2, class II antigen E alpha	-0.63
<i>RT1-Db1</i> * #	294270	RT1 class II, locus Db1	-0.76
<i>RT1-M3-1</i>	24747	histocompatibility 2, M region locus 3	1.00

<i>RT1-S3</i>	294228	histocompatibility 2, T region locus 23; histocompatibility 2, T region locus 24	-2.03
Cell adhesion molecules (CAMs) (p = 2.70E-04)			
<i>RT1-A1</i>	24973	RT1 class Ia, locus A1	1.17
<i>RT1-A2</i>	24974	RT1 class Ia, locus A2	-1.98
<i>RT1-Ba</i> * #	309621	RT1 class II, locus Ba	-0.80
<i>RT1-Bb</i> * #	309622	similar to RT1 class II histocompatibility antigen, B-1 beta chain precursor	-1.26
<i>RT1-Da</i> #	294269	histocompatibility 2, class II antigen E alpha	-0.63
<i>RT1-Db1</i> * #	294270	RT1 class II, locus Db1	-0.76
<i>RT1-M3-1</i>	24747	histocompatibility 2, M region locus 3	1.00
<i>RT1-S3</i>	294228	histocompatibility 2, T region locus 23; histocompatibility 2, T region locus 24	-2.03
<i>Selplg</i> #	363930	selectin P ligand	-0.78
Retinol metabolism (p = 1.50E-02)			
<i>Aldh1a2</i>	116676	aldehyde dehydrogenase 1 family	-0.69
<i>Cyp4x1</i>	246767	cytochrome P450, family 4, subfamily x, polypeptide 1	-2.01
<i>Cyp26b1</i>	312495	cytochrome P450, family 26, subfamily b, polypeptide 1	-1.11
<i>Retsat</i>	246298	retinol saturase (all trans retinol 13,14 reductase)	1.82
Arachidonic acid metabolism (p = 2.30E-02)			
<i>Cyp2j10</i>	313373	cytochrome P450, family 2, subfamily j, polypeptide 10	-0.94
<i>Cyp4x1</i>	246767	cytochrome P450, family 4, subfamily x, polypeptide 1	-2.01
<i>Ephx2</i> * #	65030	epoxide hydrolase 2	4.40
<i>Ptgds</i> * #	25526	prostaglandin D2 synthase	-0.57

Гены, ассоциированные с: *- гипертонией; # - заболеваниями центральной нервной системы;

3.2.2.1. Обсуждение результатов сравнительного анализа

транскриптомов гипоталамуса крыс НИСАГ и WAG

В настоящей работе был проведен сравнительный анализ транскриптомов гипоталамуса гипертензивных крыс НИСАГ и контрольных нормотензивных крыс WAG и выявлены многочисленные ДЭГ, относящиеся к различным биологическим процессам и метаболическим путям. Этот результат хорошо согласуется с представлениями о том, что почти все формы гипертонической болезни ассоциированы с широким спектром функциональных изменений в гипоталамусе (de Wardener, 2001).

Функциональная аннотация ДЭГ выявила группу из 8-и генов, имеющих отношение к регуляции гормональной функции гипоталамуса. Два из них - cytochrome P450, family 11, subfamily b, polypeptide 1 (*Cyp11b1*) и cytochrome P450, family 11, subfamily b, polypeptide 2 (*Cyp11b2*) играют ключевую роль в биосинтезе стероидных гормонов (Hu *et al.*, 2001), в частности, в биосинтезе кортикостерона и альдостерона, роль которых в регуляции уровня АД давно известна. Как мы уже писали выше, синтез небольшого количества альдостерона в мозге Dahl salt-sensitive (SS) крыс с соль-чувствительной гипертонией приводит к локальной активации минералокортикоидных рецепторов (Gomez-Sanchez *et al.*, 2005), что оказывает значительный эффект на развитие соль-чувствительной гипертонии (Gomez-Sanchez *et al.*, 2010). Этот эффект осуществляется через влияние синтезированного в мозге альдостерона на повышение потребления соли, увеличение возбуждения симпатической нервной системы и повышенную секрецию вазопрессина (Oki *et al.*, 2012). Найденный в настоящей работе повышенный уровень транскрипции генов *Cyp11b1* и *Cyp11b2* указывает на возможное повышение синтеза альдостерона в гипоталамусе крыс НИСАГ, что, соответственно, может вносить вклад в развитие гипертонии и у данной линии крыс.

Четыре других ДЭГ *Aldh1a2* (aldehyde dehydrogenase 1 family, member A2), *Cyp26b1* (cytochrome P450, family 26, subfamily b, polypeptide 1), *Rbp4* (retinol binding protein 4, plasma), and *Retsat* (retinol saturase), продукты которых могут участвовать в регуляции уровня гормонов в гипоталамусе крыс НИСАГ, относятся к метаболизму ретинола. Ретиновая кислота является сигнальной молекулой (Blomhoff & Blomhoff, 2006). В мозге взрослого организма ретиновая кислота вовлечена в процессы поддержания жизнеспособности нейронов и регенерации нервных волокон (Maden, 2007). На основании этих данных можно предполагать, что метаболизм ретинола играет значимую роль в формировании межлинейных различий в функции гипоталамуса у крыс НИСАГ и WAG, однако, доказательств прямого

влияния данного метаболического пути на регуляцию уровня АД до настоящего времени не описано.

Ген *Cga* (glycoprotein hormones, alpha polypeptide) также отнесенный к группе ДЭГ, ассоциированных с регуляцией гормонального уровня, известен тем, что кодирует альфа субъединицу нескольких гормонов гипофиза: хорионического гонадотропина, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и тиреотропного гормонов (Burnside *et al.*, 1988). Возможно, повышенный уровень транскрипции гена *Cga* в гипоталамусе крыс НИСАГ может оказывать влияние на биологически важные процессы, имеющие отношение к функционированию эндокринной системы крыс НИСАГ.

Ген *Sult1a1* (sulfotransferase family, cytosolic, 1A, phenol-preferring, member 1) ассоциирован с несколькими биологическими процессами – регуляцией гормонального уровня, регуляцией уровня АД и с ответом на гормональный стимул (Приложение, Таблица П.3). Сульфотрансфераза *Sult1a1* регулирует биологическую активность различных нейротрансмиттеров/гормонов, участвует в детоксикации ксенобиотиков (Zhou *et al.*, 2013) и в инактивации биологических сигнальных молекул, включая катехоламины (Borchardt & Schasteen, 1982). Было показано, что экспериментально полученное снижение содержания норадреналина в области переднего гипоталамуса индуцировало повышение АД и частоту сердечных сокращений (Benarroch *et al.*, 1983). Учитывая то, что *Sult1a1* может инактивировать катехоламины, можно предположить, что снижение уровня транскрипции гена *Sult1a1* в гипоталамусе крыс НИСАГ может быть адаптивным и направлено против чрезмерной активации симпатической нервной системы у крыс данной линии.

Согласно результатам функциональной аннотации ДЭГ, в специфичность регуляции уровня АД у крыс НИСАГ могут вносить вклад и два других гена: *P2rx4* (purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel 4) and *Ephx2* (epoxide hydrolase 2, cytoplasmic).

Белок, кодируемый геном *P2rx4*, относится к семейству пуринорецепторов, лигандом для которых является аденозинтрифосфат. Эти рецепторы функционируют как управляемые лигандом катион-селективные ионные каналы. У мышей *P2rx4(-/-)* отмечается повышенный уровень АД (Yamamoto *et al.*, 2006). На основании этих данных мы можем предполагать, что сниженный уровень транскрипции гена *P2rx4* в гипоталамусе крыс НИСАГ может давать вклад в развитие гипертонии.

Ephx2 кодирует sEH, которая метаболизирует EETs. EETs синтезируются в сосудистой эндотелии (Yu *et al.*, 2004). Они модулируют ионный транспорт и уровень экспрессии генов, способствуют релаксации сосудов (Spector *et al.*, 2004). Предполагается также важная роль EETs в нейрогенном контроле мозгового кровотока (Pliff *et al.*, 2007). sEH катализирует деградацию EETs до их неактивных производных, что ограничивает проявление функциональной активности EETs (Yu *et al.*, 2000). Повышенный уровень экспрессии sEH был ассоциирован с развитием гипертонии у крыс SHR со спонтанной гипертонией (Sellers *et al.*, 2005). Ингибиторы sEH снижают уровень АД у крыс с гипертонией, индуцированной Ang II (Imig *et al.*, 2002). Ген *Ephx2* был заявлен как один из ключевых генов при развитии программируемой гипертонии (Tain *et al.*, 2015b). Можно предполагать, что увеличение транскрипции гена *Ephx2* в гипоталамусе крыс НИСАГ может вносить вклад и в развитие стресс-чувствительной формы гипертонии.

Еще одним геном, дифференциально экспрессирующимся в гипоталамусе крыс НИСАГ и WAG и имеющим отношение к метаболическому пути арахидоновой кислоты, был *Ptgds* (prostaglandin D2 synthase (brain)). Сниженный уровень транскрипции данного гена может приводить к снижению количества простагландина D2, который является основным простагландином мозга, выполняет функции нейромодулятора или\и трофического фактора центральной нервной системы (Nagata *et al.*, 1991).

Согласно функциональной аннотации ДЭГ в базах данных DAVID и KEGG, значительный вклад в различия функционирования гипоталамуса у гипертензивных и нормотензивных крыс вносят гены, имеющие отношение к функции иммунной системы. Эти результаты хорошо согласуются с результатами других работ, показавших, что геномные исследования экспрессии генов в гипоталамусе указывают на существенную роль таких факторов как воспаление и влияние активных форм кислорода (Marques & Morris, 2012). Тот факт, что изменения в иммунной системе могут вносить значительный вклад в развитие гипертензии известно давно (Fu, 1995). Кроме того, показано существование взаимосвязи между симпатической нервной системой и иммунной системой (Purcell & Gattone, 1992). Исследования последних лет показали, что в развитие гипертензии дают вклад как врожденный, так и адаптивный (приобретенный) иммунитет (Harrison *et al.*, 2010). Было показано, что у мышей, не имеющих адаптивного иммунитета, воздействие Ang II, диетой с высоким содержанием соли, либо норадреналином не приводит к индукции гипертензии (Trott & Harrison, 2014). Молекулы главных комплексов гистосовместимости редко находятся в тканях здорового мозга, но они интенсивно экспрессируются на клетках микроглии после воспалительных и нейродегенеративных процессов (Neumann *et al.*, 1998). Уровень транскрипции большинства ДЭГ, кодирующих молекулы главных комплексов гистосовместимости был снижен в гипоталамусе крыс НИСАГ, за исключением двух генов *RT1-A1* (RT1 class Ia, locus A1) и *RT1-M3-1* (RT1 class Ib, locus M3, gene 1), уровень которых был достоверно увеличен. Было показано, что экспрессия RT1-A1 защищает клетки от лизиса клетками-киллерами (Backman-Petersson *et al.*, 2000). Было показано также, что экспрессия RT1-A1 повышается в клетках глиии после механического повреждения нерва (Lidman *et al.*, 1999). Основываясь на этих данных, мы предполагаем, что повышение уровня транскрипции гена *RT1-A1* в гипоталамусе крыс НИСАГ может играть протективную роль.

К ДЭГ, ассоциированным с процессами иммунной системы, был отнесен и ген *Tgfb2* (transforming growth factor, beta 2). Функцию TGFb2 связывают с процессом выживания дофаминергических нейронов (Poulsen *et al.*, 1994). Хорошо известно, что изменения функции нейротрансмиттеров в гипоталамусе через симпатическую нервную систему оказывают значительное влияние на развитие гипертонии (de Wardener, 2001). Согласно функциональной аннотации ДЭГ, ген *Tgfb2* относится также к группе генов, ассоциированных с развитием эндокринной системы (Приложение, Таблица П.3). К этой же группе относятся еще два гена, которые не обсуждались ранее: *Slcба3* (solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 3) и *Pitx1* (paired-like homeodomain 1). Ген *Slcба3* кодирует транспортер дофамина. Его основной функцией является регуляция количества внеклеточного дофамина путем быстрого транспорта (обратного захвата) дофамина в дофаминергическую пресинаптическую терминаль. Увеличение экспрессии данного дофаминового транспортера приводит к потере дофаминергических нейронов и развитию окислительного стресса (Masoud *et al.*, 2015). Таким образом, повышенный уровень транскрипции *Tgfb2* и пониженный уровень экспрессии *Slcба3*, найденные нами в гипоталамусе крыс НИСАГ, могут быть способствовать сохранению функционирования дофаминергических нейронов.

Ген *Pitx1* продемонстрировал повышенный уровень транскрипции в гипоталамусе крыс НИСАГ. Данный ген кодирует гомеобоксный транскрипционный фактор, вовлеченный в активацию транскрипции гена проопиомеланокортина, *Pomc* (pro-opiomelanocortin) (Lamolet *et al.*, 2001; Lamonerie *et al.*, 1996). Увеличение количества ПОМС в гипоталамусе предположительно замедляет прибавление массы тела (Bergen *et al.*, 1999), активировать симпатическую нейротрансмиссию и увеличивает расход энергии (Konishi *et al.*, 2015), а также, по крайней мере, частично, может быть ответственным за увеличение чувствительности к инсулину (Knauf *et al.*, 2006). Однако, уровень транскрипции гена *Pomc* не был достоверно изменен

в гипоталамусе крыс НИСАГ, следовательно, можно предполагать, что увеличение уровня транскрипции гена *Pitx1* в гипоталамусе гипертензивных крыс НИСАГ может быть существенным для регуляции каких-то других сигнальных путей.

Гипоталамус является структурой мозга, которая регулирует функции автономной нервной системы и эндокринной системы, что делает его важным звеном, контролирующим поддержание гомеостаза в организме. Поддержание гомеостаза требует точной координации автономного, нейроэндокринного и поведенческого ответов для того, чтобы успешно противостоять изменениям внутренней и внешней среды, которые оказывают стрессирующие воздействия (Pasak & Palkovits, 2001).

В настоящей работе были найдены многочисленные ДЭГ, ассоциированные с ответом на различные стимулы, такие как гормональный стимул, неорганические факторы, внешние стимулы, а также стресс (Приложение, Таблица П.3). Поскольку эксперимент проводился с использованием крыс, не подвергавшихся каким-либо стрессирующим факторам, мы предполагаем, что ДЭГ в группе, описываемой термином 'response to stress' могут играть важную роль в регуляторных процессах при развитии стресс-чувствительной АГ. В эту группу вошли 9 ДЭГ (*Cst3*, *Cyp11b2*, *Ephx2*, *Fn1*, *Igfbp2*, *P2rx4*, *Prkcd*, *RT1-Va* и *Sult1a1*), аннотированных в базе данных RGD как гены, ассоциированные с гипертонией.

Анализ различных моделей гипертонии помогает идентифицировать гены, которые являются общими звеньями различных форм заболевания (Tain *et al.*, 2015b). В настоящей работе удалось провести сравнение списков ДЭГ в гипоталамусе крыс НИСАГ и гипоталамусе мышей линии Schlager, которые моделируют нейрогенную форму гипертонии (Marques *et al.*, 2011). Список общих ДЭГ представлен в Таблице 21.

Один из них, *Chi311* (chitinase 3-like 1 (cartilage glycoprotein-39)), ассоциирован с гипертонией. Белок, кодируемый данным геном, предположительно участвует в процессе развития воспаления (Recklies *et al.*,

2005), ремоделирования тканей (Francescone *et al.*, 2011) и продукции активных форм кислорода (Ma *et al.*, 2014). Ассоциация остальных генов, перечисленных в Таблице 21, с развитием гипертонии до настоящего времени не описана, однако, тот факт, что данные гены являются общими при развитии гипертонии у разных видов животных, позволяет рассматривать их как потенциальные мишени для более пристального изучения их роли в процессах, связанных с проявлением заболевания.

Таблица 21. Список общих генов с измененным уровнем транскрипции в гипоталамусе крыс НИСАГ со стресс-чувствительной гипертонией и мышей линии Schlager, являющихся моделью нейрогенной формы гипертонии

Символ гена	ID гена	Название	log2 (fold_change) НИСАГ/WAG	Соотношение у мышей Schlager/контроль ©
<i>Acer2</i>	313339	alkaline ceramidase 2	0.60	1.69
<i>Chi3l1*</i>	89824	chitinase 3-like 1 (cartilage glycoprotein-39)	-1.27	-1.73
<i>Fhit</i>	60398	fragile histidine triad	1.46	-1.3
<i>Galc</i>	314360	galactosylceramidase	-0.72	-1.42
<i>Nkiras1</i>	305887	NFKB inhibitor interacting Ras-like 1	0.59	1.19
<i>Paqr5</i>	315741	progestin and adipoQ receptor family member V	0.89	1.25
<i>Tnnt1</i>	171409	troponin T type 1 (skeletal, slow)	-4.37	-2.01

*- гены, ассоциированные с гипертонией; © - значения представляют среднее отношение между гипертензивными и нормотензивными образцами. Положительное значение указывает на более высокий уровень транскрипции у гипертензивных животных, отрицательное значение указывает на более высокий уровень транскрипции у нормотензивных животных (Marques *et al.*, 2011).

3.2.3. Сравнительный анализ транскриптомов надпочечников крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев

В надпочечниках крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев было найдено 12367 экспрессирующихся генов. Сравнительный анализ их транскрипции выявил 1113 ДЭГ (см. сайт ISIAH rat DataBase, <http://icg.nsc.ru/isiah/category/rnaseq/>).

Гены, ассоциированные с гипертонией и с метаболическими заболеваниями, которые часто сопровождают развитие гипертонии

Всего в надпочечниках крыс НИСАГ и WAG было найдено 76 ДЭГ, ассоциированных с гипертонией (Таблица 22). Большая часть (71.1%) ДЭГ, ассоциированных с гипертонией, имели более высокий уровень транскрипции у крыс НИСАГ по сравнению с WAG. Двадцать три гена, представленных в Таблице 22, были ассоциированы также с инсулинорезистентностью, причем почти все они (20 из 23) имели более высокий уровень транскрипции в надпочечниках гипертензивных крыс НИСАГ.

Таблица 22. Гены, дифференциально экспрессирующиеся в надпочечниках крыс НИСАГ и WAG и ассоциированные с гипертонией

Символ гена	ID гена	log2 (fold_change) НИСАГ/WAG	Название	q_value
<i>Ada</i>	24165	0.75	adenosine deaminase	1.43E-02
<i>Adipoq*</i>	246253	1.10	adiponectin, C1Q and collagen domain containing	1.27E-03
<i>Adrb3*</i>	25645	2.44	adrenergic, beta-3-, receptor	1.27E-03
<i>Agt*</i>	24179	2.28	angiotensinogen (serpin peptidase inhibitor, clade A, member 8)	1.27E-03
<i>Alas1</i>	65155	0.75	aminolevulinate, delta-, synthase 1	1.27E-03
<i>Alox5</i>	25290	-0.83	arachidonate 5-lipoxygenase	8.46E-03
<i>Anxa3</i>	25291	0.69	annexin A3	1.55E-02
<i>Aqp1</i>	25240	-0.49	aquaporin 1	2.33E-02
<i>Atp1a2*</i>	24212	1.26	ATPase, Na ⁺ /K ⁺ transporting, alpha 2 polypeptide	1.27E-03
<i>Avpr1a</i>	25107	1.12	arginine vasopressin receptor 1A	2.65E-02
<i>Bche*</i>	65036	1.32	butyrylcholinesterase	2.35E-03
<i>C1qb</i>	29687	0.61	complement component 1, q subcomponent, B chain	1.08E-02
<i>C3*</i>	24232	2.06	complement component 3	1.27E-03
<i>Cd36*</i>	29184	1.04	CD36 molecule (thrombospondin receptor)	1.27E-03
<i>Cdkn2b</i>	25164	-0.85	cyclin-dependent kinase inhibitor 2B (p15, inhibits CDK4)	1.27E-03
<i>Cdo1</i>	81718	-1.20	cysteine dioxygenase, type I	1.27E-03
<i>Cfh</i>	155012	0.76	complement factor H	1.27E-03
<i>Colla1</i>	29393	0.80	collagen, type I, alpha 1	1.27E-03
<i>Crp*</i>	25419	Экспрессия детектирована только у крыс НИСАГ	C-reactive protein, pentraxin-related	1.27E-03

<i>Cx3cr1</i>	171056	0.75	chemokine (C-X3-C motif) receptor 1	4.77E-02
<i>Cxcl10</i>	245920	-1.90	chemokine (C-X-C motif) ligand 10	1.27E-03
<i>Cyba*</i>	79129	0.68	cytochrome b-245, alpha polypeptide	2.38E-02
<i>Dusp1</i>	114856	-0.94	dual specificity phosphatase 1	1.27E-03
<i>Ednrb</i>	50672	0.82	endothelin receptor type B	1.27E-03
<i>Egr1</i>	24330	-0.92	early growth response 1	1.27E-03
<i>Entpd2</i>	64467	0.84	ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 2	1.76E-02
<i>Ephx2*</i>	65030	4.37	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic	1.27E-03
<i>F2r</i>	25439	0.53	coagulation factor II (thrombin receptor)	1.76E-02
<i>F5</i>	304929	0.62	coagulation factor V (proaccelerin, labile factor)	1.48E-02
<i>Fabp1</i>	24360	Экспрессия детектирована только у крыс НИСАГ	fatty acid binding protein 1, liver	1.27E-03
<i>Fas</i>	246097	-0.80	Fas (TNF receptor superfamily, member 6)	5.00E-02
<i>Fbn1</i>	83727	0.69	fibrillin 1	1.27E-03
<i>Fmo3</i>	84493	0.57	flavin containing monooxygenase 3	1.81E-02
<i>Fnl1</i>	25661	0.76	fibronectin 1	1.27E-03
<i>Gabbr1</i>	81657	1.11	gamma-aminobutyric acid (GABA) B receptor 1	1.27E-03
<i>Gstm2</i>	24424	-0.60	glutathione S-transferase mu 2	4.29E-02
<i>Gstp1</i>	24426	-0.53	glutathione S-transferase pi 1	1.37E-02
<i>Hdac4</i>	363287	0.73	histone deacetylase 4	1.27E-03
<i>Hmgb1</i>	25459	-0.84	high mobility group box 1	2.35E-03
<i>Hmgcr*</i>	25675	0.63	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase	4.24E-03
<i>Hmox1*</i>	24451	-0.69	heme oxygenase (decycling) 1	1.27E-03
<i>Hp*</i>	24464	1.10	haptoglobin	1.27E-03
<i>Hsd11b2</i>	25117	-1.47	hydroxysteroid 11-beta dehydrogenase 2	1.27E-03
<i>Hyal1</i>	367166	0.49	hyaluronoglucosaminidase 1	3.33E-02
<i>Igfl1</i>	24482	-2.12	insulin-like growth factor 1	1.27E-03
<i>Itgav*</i>	296456	-0.58	integrin, alpha V	6.09E-03
<i>Loxl1</i>	315714	0.50	lysyl oxidase-like 1	4.84E-02
<i>Lpl*</i>	24539	0.52	lipoprotein lipase	2.54E-02
<i>Mpo</i>	303413	4.46	myeloperoxidase	1.27E-03
<i>Nov</i>	81526	-0.88	nephroblastoma overexpressed gene	1.27E-03

<i>Pik3r1*</i>	25513	0.50	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 1 (alpha)	3.69E-02
<i>Postn</i>	361945	1.30	periostin, osteoblast specific factor	1.27E-03
<i>Pparg*</i>	25664	1.01	peroxisome proliferator-activated receptor gamma	3.34E-03
<i>Prkcb*</i>	25023	0.90	protein kinase C, beta	2.35E-03
<i>Retn*</i>	246250	2.26	resistin	1.27E-03
<i>Rgs5</i>	54294	-0.85	regulator of G-protein signaling 5	1.27E-03
<i>RT1-Ba</i>	309621	0.49	RT1 class II, locus Ba	4.21E-02
<i>RT1-Db1</i>	294270	0.91	RT1 class II, locus Db1	1.27E-03
<i>S100b</i>	25742	-1.72	S100 calcium binding protein B	1.27E-03
<i>Serpina1*</i>	24648	0.77	serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin, member 1)	9.27E-03
<i>Serpine1*</i>	24617	-2.04	serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1	1.27E-03
<i>Serpine2</i>	29366	2.19	serpin peptidase inhibitor, clade E, member 2	1.27E-03
<i>Slc4a4</i>	84484	0.96	solute carrier family 4, sodium bicarbonate cotransporter, member 4	2.97E-02
<i>Slc8a1</i>	29715	0.58	solute carrier family 8 (sodium/calcium exchanger), member 1	4.34E-02
<i>Slc9a3</i>	24784	4.24	solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 3	1.27E-03
<i>Sod2</i>	24787	0.75	superoxide dismutase 2, mitochondrial	1.27E-03
<i>Spp1</i>	25353	-0.56	secreted phosphoprotein 1	7.71E-03
<i>Tacr2</i>	25007	0.84	tachykinin receptor 2	1.27E-03
<i>Tap1</i>	24811	0.84	transporter 1, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP)	1.27E-03
<i>Tek</i>	89804	0.49	TEK tyrosine kinase, endothelial	3.07E-02
<i>Tnc</i>	116640	1.74	tenascin C	1.27E-03
<i>Trpc6</i>	89823	0.85	transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6	2.49E-02
<i>Ucp1*</i>	24860	Экспрессия детектирована только у крыс НИСАГ	uncoupling protein 1 (mitochondrial, proton carrier)	1.27E-03
<i>Vcam1*</i>	25361	0.78	vascular cell adhesion molecule 1	1.27E-03
<i>Vip</i>	117064	-1.57	vasoactive intestinal peptide	3.42E-02
<i>Xdh</i>	497811	-0.88	xanthine dehydrogenase	1.27E-03

*- гены, ассоциированные с инсулинорезистентностью

Многочисленные ДЭГ (166 генов) согласно аннотации в базе данных RGD относились к метаболическим заболеваниям, часто сопровождающим развитие гипертонии, таким как гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперлипидемия, различные типы гиперлипопротеинемий и инсулинорезистентности (Таблица 23).

Таблица 23. Гены, дифференциально экспрессирующиеся в надпочечниках крыс НИСАГ и WAG и ассоциированные с метаболическими заболеваниями, которые часто сопровождают развитие гипертонии

Символ гена	ID гена	log2 (fold_change) НИСАГ/WAG	Название	q_value
<i>Abca1</i> * ^{Δ§} ©	313210	1.12	ATP-binding cassette, subfamily A (ABC1), member 1	1.27E-03
<i>Abcg2</i>	312382	1.09	ATP-binding cassette, subfamily G (WHITE), member 2	1.37E-02
<i>Acacb</i> *	116719	0.98	acetyl-CoA carboxylase beta	3.34E-03
<i>Acad9</i>	294973	0.63	acyl-CoA dehydrogenase family, member 9	4.24E-03
<i>Acadsb</i>	25618	-0.71	acyl-CoA dehydrogenase, short/branched chain	1.27E-03
<i>Acot2</i>	192272	-0.55	acyl-CoA thioesterase 2)	1.62E-02
<i>Acp5</i>	25732	-1.54	acid phosphatase 5, tartrate resistant	1.27E-03
<i>Ada</i> [#]	24165	0.75	adenosine deaminase	1.43E-02
<i>Adipoq</i> * [§]	246253	1.10	adiponectin, C1Q and collagen domain containing	1.27E-03
<i>Adrb3</i> *	25645	2.44	adrenergic, beta-3-, receptor	1.27E-03
<i>Adssl1</i>	684425	0.91	adenylosuccinate synthase like 1	1.27E-03
<i>Agt</i> *	24179	2.28	angiotensinogen (serpin peptidase inhibitor, clade A, member 8)	1.27E-03
<i>Ahsg</i> * [§]	25373	Экспрессия детектирована только у крыс НИСАГ	alpha-2-HS-glycoprotein	1.27E-03
<i>Aif1</i>	29427	0.95	allograft inflammatory factor 1	1.27E-03
<i>Ak1</i>	24183	-0.72	adenylate kinase 1	2.35E-03
<i>Alas1</i>	65155	0.75	aminolevulinate, delta-, synthase 1	1.27E-03
<i>Alpl</i> * ^{Δ§}	25586	-1.32	alkaline phosphatase, liver/bone/kidney	1.27E-03
<i>Anxa5</i>	25673	-0.97	annexin A5	1.27E-03
<i>Aox1</i>	54349	1.74	aldehyde oxidase 1	1.27E-03
<i>Apolc1</i> [§]	25292	-0.90	apolipoprotein C-I	2.11E-02

<i>Aqp1</i>	25240	-0.49	aquaporin 1	2.33E-02
<i>Arsb</i>	25227	-0.49	arylsulfatase B	3.38E-02
<i>Aspa</i>	79251	1.01	aspartoacylase	1.23E-02
<i>Atp1a2*</i>	24212	1.26	ATPase, Na+/K+ transporting, alpha 2 polypeptide	1.27E-03
<i>Bche*§</i>	65036	1.32	butyrylcholinesterase	2.35E-03
<i>Clqa</i>	298566	0.77	complement component 1, q subcomponent, A chain	1.27E-03
<i>C3*</i>	24232	2.06	complement component 3	1.27E-03
<i>Cartpt</i>	29131	-3.09	CART prepropeptide	1.27E-03
<i>Casq1</i>	686019	-1.87	calsequestrin 1 (fast-twitch, skeletal muscle)	1.27E-03
<i>Casq2</i>	29209	2.32	calsequestrin 2 (cardiac muscle)	1.27E-03
<i>Ccl11#</i>	29397	1.41	chemokine (C-C motif) ligand 11	2.00E-02
<i>Cd36*</i>	29184	1.04	CD36 molecule (thrombospondin receptor)	1.27E-03
<i>Cfb</i>	294257	0.65	complement factor B	1.43E-02
<i>Cfh</i>	155012	0.76	complement factor H	1.27E-03
<i>Chek2*</i>	114212	-0.92	checkpoint kinase 2	1.95E-02
<i>Cidec</i>	500292	1.65	cell death-inducing DFFA-like effector c	1.27E-03
<i>Colla1</i>	29393	0.80	collagen, type I, alpha 1	1.27E-03
<i>Cpox</i>	304024	0.50	coproporphyrinogen oxidase	3.28E-02
<i>Crp*§</i>	25419	Экспрессия детектирована только у крыс НИСАГ	C-reactive protein, pentraxin-related	1.27E-03
<i>Cx3cr1</i>	171056	0.75	chemokine (C-X3-C motif) receptor 1	4.77E-02
<i>Cxcl10</i>	245920	-1.90	chemokine (C-X-C motif) ligand 10	1.27E-03
<i>Cxcl12</i>	24772	0.91	chemokine (C-X-C motif) ligand 12	1.27E-03
<i>Cyba*</i>	79129	0.68	cytochrome b-245, alpha polypeptide	2.38E-02
<i>Cyp2e1</i>	25086	1.91	cytochrome P450, family 2, subfamily e, polypeptide 1	1.27E-03
<i>Dab2</i>	79128	0.79	disabled homolog 2 (Drosophila)	1.27E-03
<i>Dcaf12l1</i>	313296	-1.59	DDB1 and CUL4 associated factor 12-like 1	1.27E-03
<i>Dcn</i>	29139	0.54	decorin	1.43E-02
<i>Dgat1*§</i>	84497	0.63	diacylglycerol O-acyltransferase 1	7.71E-03
<i>Dusp1#</i>	114856	-0.94	dual specificity phosphatase 1	1.27E-03
<i>Ednrb</i>	50672	0.82	endothelin receptor type B	1.27E-03
<i>Ehhadh</i>	171142	2.01	enoyl-CoA, hydratase/3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase	1.27E-03

<i>Entpd5</i>	314312	-1.00	ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 5	1.27E-03
<i>Ephx2*</i> ^{Δ§} ©	65030	4.37	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic	1.27E-03
<i>Ercc4</i>	304719	-1.12	excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 4	1.55E-02
<i>F13a1</i>	60327	1.00	coagulation factor XIII, A1 polypeptide	7.71E-03
<i>Fabp4*</i>	79451	1.61	fatty acid binding protein 4, adipocyte	1.27E-03
<i>Fam111a</i>	499322	3.85	family with sequence similarity 111, member A	1.27E-03
<i>Fam126a</i>	499975	-0.72	family with sequence similarity 126, member A	1.27E-03
<i>Fas</i>	246097	-0.80	Fas (TNF receptor superfamily, member 6)	5.00E-02
<i>Fbn1</i>	83727	0.69	fibrillin 1	1.27E-03
<i>Fgb</i>	24366	Экспрессия детектирована только у крыс НИСАГ	fibrinogen beta chain	1.27E-03
<i>Fgg</i>	24367	1.47	fibrinogen gamma chain	3.34E-03
<i>Fmo3</i>	84493	0.57	flavin containing monooxygenase 3	1.81E-02
<i>Fn1</i>	25661	0.76	fibronectin 1	1.27E-03
<i>Foxo1*</i>	84482	-0.86	forkhead box O1	1.27E-03
<i>Fus</i>	317385	0.65	fused in sarcoma	1.27E-03
<i>Gabbr1</i>	81657	1.11	gamma-aminobutyric acid (GABA) B receptor 1	1.27E-03
<i>Galns</i>	292073	0.81	galactosamine (N-acetyl)-6-sulfate sulfatase	1.16E-02
<i>Gas6</i>	58935	0.50	growth arrest specific 6	2.49E-02
<i>Gatm</i>	81660	-1.26	glycine amidinotransferase (L-arginine:glycine amidinotransferase)	1.27E-03
<i>Gcgr</i>	24953	1.02	glucagon receptor	2.24E-02
<i>Gfpt2</i>	360518	1.51	glutamine-fructose-6-phosphate transaminase 2	1.27E-03
<i>Gk</i>	79223	-0.63	glycerol kinase	4.29E-02
<i>Glrx</i>	64045	0.66	glutaredoxin (thioltransferase)	4.88E-02
<i>Grial</i>	50592	-2.39	glutamate receptor, ionotropic, AMPA 1	1.27E-03
<i>Gstp1</i>	24426	-0.53	glutathione S-transferase pi 1	1.37E-02
<i>Hap1</i>	29430	-0.61	huntingtin-associated protein 1	1.08E-02
<i>Hdac4</i>	363287	0.73	histone deacetylase 4	1.27E-03
<i>Hmgb1</i>	25459	-0.84	high mobility group box 1	2.35E-03

<i>Hmgcr</i> * ^{Δ§}	25675	0.63	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase	4.24E-03
<i>Hmox1</i> *	24451	-0.69	heme oxygenase (decycling) 1	1.27E-03
<i>Hp</i> * ^{Δ#§}	24464	1.10	haptoglobin	1.27E-03
<i>Hsd11b2</i>	25117	-1.47	hydroxysteroid 11-beta dehydrogenase 2	1.27E-03
<i>Hspa1a</i>	24472	0.70	heat shock 70kD protein 1A	4.92E-02
<i>Hyal1</i>	367166	0.49	hyaluronoglucosaminidase 1	3.33E-02
<i>Ifih1</i>	499801	0.69	interferon induced with helicase C domain 1	5.19E-03
<i>Igf1</i>	24482	-2.12	insulin-like growth factor 1	1.27E-03
<i>Il1r1</i>	25663	0.86	interleukin 1 receptor, type I	3.02E-02
<i>Iscu</i>	288740	-0.65	iron-sulfur cluster scaffold homolog (E, coli)	3.34E-03
<i>Isg15</i>	298693	0.95	ISG15 ubiquitin-like modifier	1.27E-03
<i>Itga2</i>	170921	-1.29	integrin, alpha 2	1.27E-03
<i>Itgav</i> * [#]	296456	-0.58	integrin, alpha V	6.09E-03
<i>Jak2</i> [#]	24514	-0.63	Janus kinase 2	2.35E-03
<i>Jak3</i>	25326	-0.57	Janus kinase 3	2.28E-02
<i>Jam3</i>	315509	0.58	junctional adhesion molecule 3	1.81E-02
<i>Kcnma1</i>	83731	0.77	potassium large conductance calcium-activated channel, subfamily M, alpha member 1	6.09E-03
<i>Lcat</i> [§]	24530	0.97	lecithin cholesterol acyltransferase	4.77E-02
<i>Ldlr</i> ^{Δ§©}	300438	0.93	low density lipoprotein receptor	1.27E-03
<i>LOC689064</i>	689064	2.02	beta-globin	1.27E-03
<i>Loxl1</i>	315714	0.50	lysyl oxidase-like 1	4.84E-02
<i>Lpl</i> * ^{§©}	24539	0.52	lipoprotein lipase	2.54E-02
<i>Lrrk2</i>	300160	1.12	leucine-rich repeat kinase 2	1.62E-02
<i>Lyz2</i>	25211	0.80	lysozyme 2	1.27E-03
<i>Mgp</i>	25333	0.48	matrix Gla protein	3.42E-02
<i>Mpo</i>	303413	4.46	myeloperoxidase	1.27E-03
<i>Mpz</i>	24564	1.69	myelin protein zero	1.27E-03
<i>Mt2A</i>	689415	-1.05	metallothionein 2A	1.27E-03
<i>Myeov2</i>	681389	-0.53	myeloma overexpressed 2	1.48E-02
<i>Myo5b</i>	25132	-1.13	myosin Vb	1.27E-03
<i>Ndufaf2</i>	361894	-0.85	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 alpha subcomplex, assembly factor 2	6.94E-03
<i>Nefh</i>	24587	1.44	neurofilament, heavy polypeptide	1.27E-03
<i>Nefm</i>	24588	-0.79	neurofilament, medium polypeptide	3.24E-02
<i>Nr1d1</i>	252917	-0.57	nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1	3.28E-02
<i>Nucb2</i>	59295	-0.64	nucleobindin 2	2.35E-03
<i>Oxct1</i>	690163	-0.86	3-oxoacid CoA transferase 1	1.27E-03

<i>P2ry2</i>	29597	-1.31	purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 2	1.27E-03
<i>Pah</i>	24616	-0.86	phenylalanine hydroxylase	2.28E-02
<i>Pck1</i> [#]	362282	3.83	phosphoenolpyruvate carboxykinase 1 (soluble)	1.27E-03
<i>Pfkfb1</i>	24638	1.58	6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 1	2.49E-02
<i>Phgdh</i>	58835	-1.93	phosphoglycerate dehydrogenase	1.27E-03
<i>Pik3r1</i> [*]	25513	0.50	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 1 (alpha)	3.69E-02
<i>Pla2g7</i> [*]	301265	-0.97	phospholipase A2, group VII (platelet-activating factor acetylhydrolase, plasma)	1.27E-03
<i>Plau</i> [§]	25619	-0.78	plasminogen activator, urokinase	3.79E-02
<i>Plin1</i>	25629	2.04	perilipin 1	1.27E-03
<i>Postn</i>	361945	1.30	periostin, osteoblast specific factor	1.27E-03
<i>Ppard</i> [*]	25682	0.56	peroxisome proliferator-activated receptor delta	2.49E-02
<i>Pparg</i> ^{*§}	25664	1.01	peroxisome proliferator-activated receptor gamma	3.34E-03
<i>Ppt1</i>	29411	0.48	palmitoyl-protein thioesterase 1	4.48E-02
<i>Prkcb</i> ^{*#}	25023	0.90	protein kinase C, beta	2.35E-03
<i>Psmb9</i>	24967	0.47	proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type 9 (large multifunctional peptidase 2)	4.57E-02
<i>Ptprn</i>	116660	-0.75	protein tyrosine phosphatase, receptor type, N	1.27E-03
<i>Rbp4</i>	25703	1.83	retinol binding protein 4, plasma	1.27E-03
<i>Retn</i> [*]	246250	2.26	resistin	1.27E-03
<i>RGD1562200</i>	363471	0.84	patatin-like phospholipase domain-containing protein 4-like	4.21E-02
<i>RT1-Ba</i> [#]	309621	0.49	RT1 class II, locus Ba	4.21E-02
<i>RT1-Da</i>	294269	0.80	RT1 class II, locus Da	1.27E-03
<i>RT1-Db1</i>	294270	0.91	RT1 class II, locus Db1	1.27E-03
<i>S100b</i>	25742	-1.72	S100 calcium binding protein B	1.27E-03
<i>Scd1</i>	246074	2.16	stearoyl-Coenzyme A desaturase 1	1.27E-03
<i>Scn1b</i>	29686	-0.56	sodium channel, voltage-gated, type I, beta	1.62E-02
<i>Serpina1</i> [*]	24648	0.77	serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin, member 1	9.27E-03

<i>Serpine1*</i>	24617	-2.04	serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1	1.27E-03
<i>Slc11a1</i>	316519	0.69	solute carrier family 11 (proton-coupled divalent metal ion transporters), member 1	2.76E-02
<i>Slc16a12</i>	309525	0.91	solute carrier family 16, member 12 (monocarboxylic acid transporter 12)	1.27E-03
<i>Slc4a4</i>	84484	0.96	solute carrier family 4, sodium bicarbonate cotransporter, member 4	2.97E-02
<i>Slc7a7</i>	83509	-0.69	solute carrier family 7 (amino acid transporter light chain, y+L system), member 7	2.11E-02
<i>Slc8a1</i>	29715	0.58	solute carrier family 8 (sodium/calcium exchanger), member 1	4.34E-02
<i>Slc9a3</i>	24784	4.24	solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 3	1.27E-03
<i>Sod2</i>	24787	0.75	superoxide dismutase 2, mitochondrial	1.27E-03
<i>Sorbs1*</i>	686098	-0.85	sorbin and SH3 domain containing 1	1.27E-03
<i>Spg11</i>	311372	-0.55	spastic paraplegia 11 (autosomal recessive)	1.23E-02
<i>Spp1</i>	25353	-0.56	secreted phosphoprotein 1	7.71E-03
<i>Stat5b</i>	25126	-0.50	signal transducer and activator of transcription 5B	4.34E-02
<i>Tap1</i>	24811	0.84	transporter 1, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP)	1.27E-03
<i>Thbs1</i>	445442	0.64	thrombospondin 1	1.30E-02
<i>Tnc</i>	116640	1.74	tenascin C	1.27E-03
<i>Trpc6</i>	89823	0.85	transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6	2.49E-02
<i>Ttr</i>	24856	3.93	transthyretin	3.42E-02
<i>Uchl5</i>	360853	-0.57	ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L5	2.65E-02
<i>Ucp1*</i>	24860	Экспрессия детектирована только у крыс НИСАГ	uncoupling protein 1 (mitochondrial, proton carrier)	1.27E-03
<i>Unc13a</i>	64829	-1.01	unc-13 homolog A (C, elegans)	1.27E-03
<i>Vcam1*§</i>	25361	0.78	vascular cell adhesion molecule 1	1.27E-03
<i>Vip</i>	117064	-1.57	vasoactive intestinal peptide	3.42E-02
<i>Vldlr^{Δ§}</i>	25696	-0.61	very low density lipoprotein receptor	1.81E-02

<i>Wfs1</i>	83725	1.77	Wolfram syndrome 1 homolog (human)	1.27E-03
<i>Xdh</i>	497811	-0.88	xanthine dehydrogenase	1.27E-03

Гены, ассоциированные с: * - инсулинорезистентностью; ^Δ - гиперхолестеринемией; # - гипергликемией; § - гиперлипидемией; © - гиперлипопротеинемией;

ДЭГ, кодирующие транскрипционные факторы

В работе были найдены 61 ДЭГ, кодирующие транскрипционные факторы (Таблица 24). Согласно аннотации генов в базе данных RGD среди них было 3 гена, ассоциированных с развитием гипертензии, и 8 генов, ассоциированных с метаболическими заболеваниями.

Таблица 24. Гены, дифференциально экспрессирующиеся в надпочечниках крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев и кодирующие транскрипционные факторы

Символ гена	ID гена	log2 (fold_change) НИСАГ/WAG	Название	q_value
<i>Ajuba</i>	85265	1.22	ajuba LIM protein	1.27E-03
<i>Apbb1</i>	29722	0.52	amyloid beta (A4) precursor protein-binding, family B, member 1 (Fe65)	2.81E-02
<i>Arhgap5</i>	299012	-0.58	Rho GTPase activating protein 5	1.08E-02
<i>Bcl6</i>	303836	-1.16	B-cell CLL/lymphoma 6	1.27E-03
<i>Cbfb</i>	361391	-0.66	core-binding factor, beta subunit	1.27E-03
<i>Ccnc</i>	114839	-0.59	cyclin C	1.76E-02
<i>Ccnl2</i>	298686	-0.72	cyclin L2	1.27E-03
<i>Cebpa</i>	24252	0.85	CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), alpha	1.48E-02
<i>Cnot3</i>	308311	0.60	CCR4-NOT transcription complex, subunit 3	3.64E-02
<i>Creb3l1</i>	362165	1.22	cAMP responsive element binding protein 3-like 1	1.27E-03
<i>Csrp2</i>	29317	-0.60	cysteine and glycine-rich protein 2	2.35E-03
<i>Dab2[#]</i>	79128	0.79	disabled homolog 2 (Drosophila)	1.27E-03
<i>Egr1[*]</i>	24330	-0.92	early growth response 1	1.27E-03
<i>Ets2</i>	304063	-0.83	v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 2 (avian)	1.27E-03
<i>Etv1</i>	362733	-0.52	ets variant 1	2.33E-02
<i>Fev</i>	246271	-0.92	FEV (ETS oncogene family)	2.76E-02
<i>Foxo1[#]</i>	84482	-0.86	forkhead box O1	1.27E-03
<i>Fus[#]</i>	317385	0.65	fused in sarcoma	1.27E-03
<i>Grhl1</i>	313993	1.06	grainyhead-like 1 (Drosophila)	7.71E-03
<i>Hcls1</i>	288077	0.63	hematopoietic cell specific Lyn substrate 1	3.14E-02

<i>Hdac4</i> ^{*#}	363287	0.73	histone deacetylase 4	1.27E-03
<i>Hes1</i>	29577	-0.84	hairy and enhancer of split 1 (Drosophila)	1.27E-03
<i>Hltf</i>	295568	-0.58	helicase-like transcription factor	9.27E-03
<i>Ifi204</i>	304988	1.05	interferon activated gene 204	1.27E-03
<i>Irf7</i>	293624	1.64	interferon regulatory factor 7	1.27E-03
<i>Irf9</i>	305896	0.77	interferon regulatory factor 9	1.27E-03
<i>Junb</i>	24517	-1.58	jun B proto-oncogene	1.27E-03
<i>Klhl6</i>	287974	1.00	kelch-like family member 6	4.62E-02
<i>Lcor</i>	365462	-0.59	ligand dependent nuclear receptor corepressor	4.29E-02
<i>Ldb3</i>	498587	1.30	LIM domain binding 3	1.27E-03
<i>Mbd1</i>	291439	-0.81	methyl-CpG binding domain protein 1	1.27E-03
<i>Mcm7</i>	288532	0.80	minichromosome maintenance complex component 7	1.27E-03
<i>Mlxipl</i>	171078	-0.93	MLX interacting protein-like	1.27E-03
<i>Mphosph8</i>	290270	-0.86	M-phase phosphoprotein 8	1.27E-03
<i>Nfkbil1</i>	361794	0.62	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor-like 1	2.00E-02
<i>Nfx1</i>	313166	0.50	nuclear transcription factor, X-box binding 1	3.28E-02
<i>Nkx3-1</i>	305999	2.11	NK3 homeobox 1	1.27E-03
<i>Nr1d1</i> [#]	252917	-0.57	nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1	3.28E-02
<i>Nr4a3</i>	58853	1.20	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3	1.27E-03
<i>Nrip1</i>	304157	-0.70	nuclear receptor interacting protein 1	1.27E-03
<i>Pcaf</i>	301164	-0.54	p300/CBP-associated factor	1.55E-02
<i>Pdlim3</i>	114108	1.06	PDZ and LIM domain 3	2.87E-02
<i>Pml</i>	315713	0.54	promyelocytic leukemia	2.38E-02
<i>Ppard</i> [#]	25682	0.56	peroxisome proliferator-activated receptor delta	2.49E-02
<i>Pparg</i> ^{*#}	25664	1.01	peroxisome proliferator-activated receptor gamma	3.34E-03
<i>Preb</i>	58842	0.52	prolactin regulatory element binding	4.97E-02
<i>Pric285</i>	296474	0.50	peroxisomal proliferator-activated receptor A interacting complex 285	3.84E-02
<i>Prpf4b</i>	291078	-0.58	PRP4 pre-mRNA processing factor 4 homolog B (yeast)	4.24E-03
<i>Rbm43</i>	311020	0.80	RNA-binding protein 43	8.46E-03
<i>Rere</i>	116665	-0.57	arginine-glutamic acid dipeptide (RE) repeats	1.08E-02
<i>Smurf2</i>	303614	0.95	SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 2	1.27E-03

<i>Stat5b</i> [#]	25126	-0.50	signal transducer and activator of transcription 5B	4.34E-02
<i>Tcf3</i>	171046	0.67	transcription factor 3	1.16E-02
<i>Tfdp2</i>	300947	-0.78	transcription factor Dp-2 (E2F dimerization partner 2)	3.34E-03
<i>Tgfb1i1</i>	84574	1.11	transforming growth factor beta 1 induced transcript 1	1.27E-03
<i>Twist2</i>	59327	1.00	twist homolog 2 (Drosophila)	1.30E-02
<i>Vgll3</i>	498038	1.66	vestigial-like family member 3	1.27E-03
<i>Zbtb16</i>	353227	1.26	zinc finger and BTB domain containing 16	1.27E-03
<i>Zfp281</i>	305083	-0.54	zinc finger protein 281	2.43E-02
<i>Zfp292</i>	50552	-0.53	zinc finger protein 292	2.11E-02
<i>Zmynd12</i>	313552	-0.96	zinc finger, MYND-type containing 12	3.88E-02

Гены, ассоциированные с: * - гипертонией; # - метаболическими заболеваниями;

Функциональная аннотация ДЭГ

Основные группы ДЭГ надпочечников, описываемые в Gene Ontology терминами биологических процессов, которые могут давать вклад в развитие стресс-чувствительной АГ, а также подгруппы, специфицирующие основные биологические процессы, представлены на Рисунке 41. Гены, относящиеся к этим группам и подгруппам, даны в Приложении, Таблице П.4.

На Рисунке 41 видно, что наиболее многочисленная группа генов, описываемая термином 'response to stimulus' состоит из подгрупп, относящихся к разным воздействиям (стимулам), таким как внешние стимулы, эндогенные (гормональные) стимулы, стресс. В свою очередь, подгруппы тоже могут включать в себя еще более мелкие группы. Например, подгруппа генов, ассоциированных с ответом на гормональный стимул, состоит из подгрупп генов, ассоциированных с ответом на действие стероидных гормонов (в частности, с ответом на кортикостерон) и гормона роста, а также на воздействие инсулином. Группа генов, ассоциированных с ответом на стресс, включает в себя группу генов, участвующих в ответе на изменения уровня кислорода. Почти все гены в этой группе (25 из 27) имеют отношение к ответу на гипоксию.

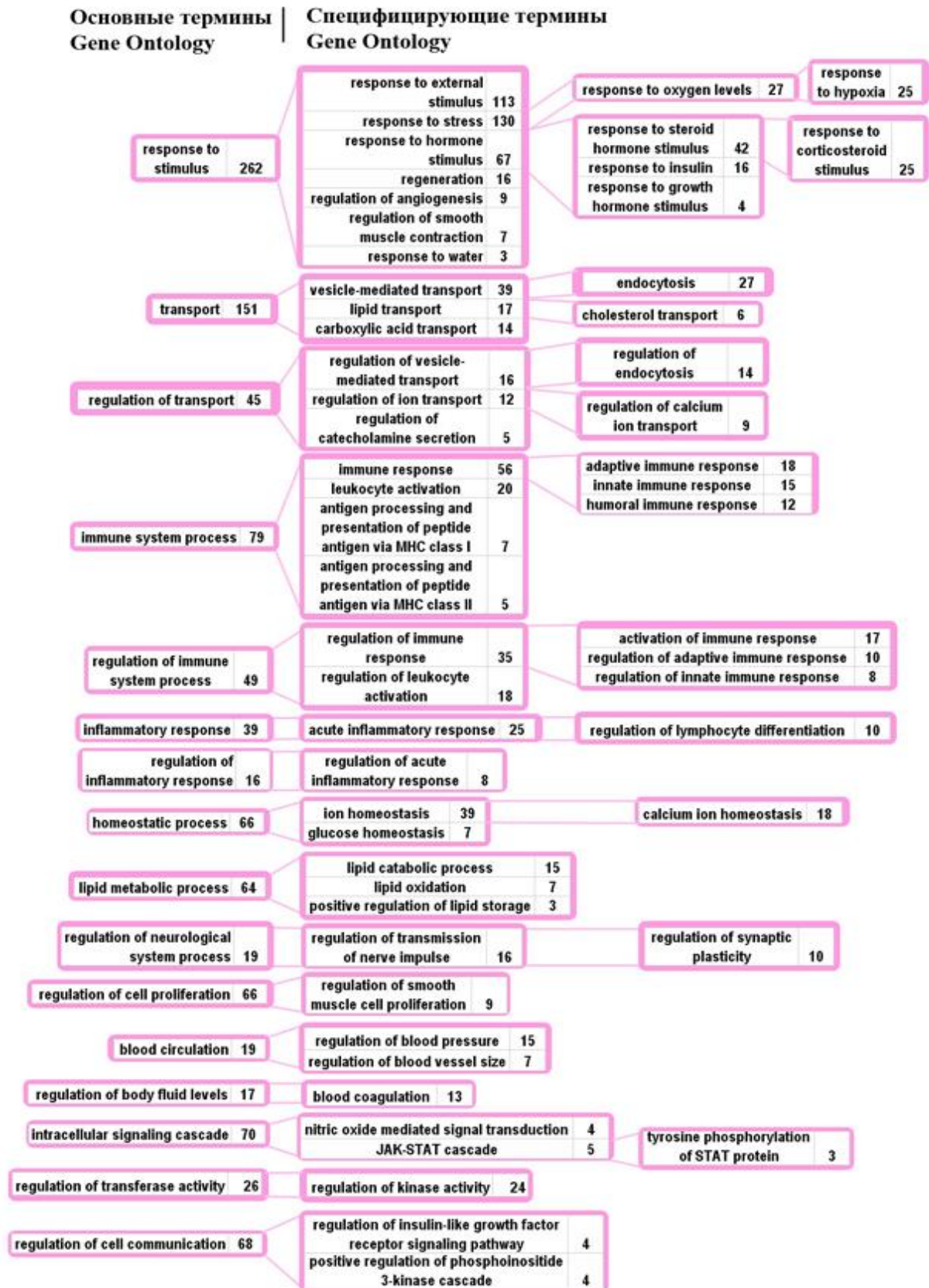


Рисунок 41. Основные группы ДЭГ надпочечников, описанные терминами Gene Ontology, относящимися к биологическим процессам, которые могут быть ассоциированы с развитием гипертонии у крыс НИСАГ, и подгруппы, описывающие специфичность основных процессов. Цифры указывают число генов в группе.

Было найдено несколько групп генов, имеющих отношение к контролю уровня АД: циркуляция и коагуляция крови, регуляция уровня АД и ангиогенеза, регуляция пролиферации гладкомышечных клеток и регуляция их сокращения.

К другим группам генов, ассоциированным с биологическими процессами, которые могут играть важную роль при развитии стресс-чувствительной гипертонии у крыс НИСАГ, относятся ДЭГ, регулирующие секрецию катехоламинов, гомеостаз глюкозы и ионов кальция, окислительно-восстановительные реакции, неврологические процессы (например, синаптическую пластичность), а также участвующие в сигнальном пути рецептора инсулиноподобного фактора роста.

Многочисленные ДЭГ были ассоциированы с транспортом липидов, холестерина, карбоновых кислот, а также с регуляцией транспорта. Кроме того, различия в функционировании надпочечников у крыс НИСАГ и WAG находятся под контролем многих генов, имеющих отношение к гомеостатическим процессам, метаболизму липидов, внутриклеточных сигнальных путей, клеточной адгезии и организации внеклеточного матрикса, эндоцитоза, апоптоза и регуляции этих биологических процессов.

При проведении функциональной аннотации генов среди наиболее статистически вероятно измененных биологических процессов, были определены процессы, имеющие отношение к функции иммунной системы – воспалительным реакциям, а также к адаптивному, врожденному и гуморальному иммунному ответам. Несколько метаболических путей связанных с функцией иммунной системы были отмечены и при анализе ДЭГ в базе данных KEGG (Таблица 25). Все представленные в Таблице 25 метаболические пути содержат ДЭГ, ассоциированные с гипертонией и метаболическими заболеваниями.

Таблица 25. Метаболические пути и относящиеся к ним гены, дифференциально экспрессирующиеся в надпочечниках крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев

Символ гена	ID гена	Название	log2 fold_change НИСАГ/WAG
Complement and coagulation cascades p= 9.50E-07			
<i>C1qa</i> [#]	298566	complement component 1, q subcomponent, A chain	0.77
<i>C1qb</i> [*]	29687	complement component 1, q subcomponent, B chain	0.61
<i>C3</i> ^{* #}	24232	complement component 3	2.06
<i>C4b</i>	406161	complement component 4B (Chido blood group)	1.22
<i>C6</i>	24237	complement component 6	0.75
<i>Cfb</i> [#]	294257	complement factor B	0.65
<i>Cfh</i> ^{* #}	155012	complement factor H	0.76
<i>F13a1</i> [#]	60327	coagulation factor XIII, A1 polypeptide	1.00
<i>F2r</i> [*]	25439	coagulation factor II (thrombin receptor)	0.53
<i>F5</i> [*]	304929	coagulation factor V (proaccelerin, labile factor)	0.62
<i>Fgb</i> [#]	24366	fibrinogen beta chain	Экспрессия детектирована только у крыс НИСАГ
<i>Fgg</i> [#]	24367	fibrinogen gamma chain	1.47
<i>Masp1</i>	64023	mannan-binding lectin serine peptidase 1	-1.55
<i>Plau</i> [#]	25619	plasminogen activator, urokinase	-0.78
<i>Pros1</i>	81750	protein S (alpha)	-0.63
<i>Serpina1</i> ^{* #}	24648	serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 1	0.77
<i>Serpine1</i> ^{* #}	24617	serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1	-2.04
<i>Serping1</i>	295703	serpin peptidase inhibitor, clade G, member 1	0.86
PPAR signaling pathway p= 1.18E-06			
<i>Acsl3</i>	114024	acyl-CoA synthetase long-chain family member 3	0.65
<i>Adipoq</i> ^{* #}	246253	adiponectin, C1Q and collagen domain containing	1.10
<i>Aqp7</i>	29171	aquaporin 7	1.04
<i>Cd36</i> ^{* #}	29184	CD36 molecule (thrombospondin receptor)	1.04
<i>Cpt1c</i>	296156	carnitine palmitoyltransferase 1c	0.67

<i>Ehhadh</i> [#]	171142	enoyl-CoA, hydratase/3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase	2.01
<i>Fabp1</i> [*]	24360	fatty acid binding protein 1, liver	Экспрессия детектирована только у крыс НИСАГ
<i>Fabp4</i> [#]	79451	fatty acid binding protein 4, adipocyte	1.61
<i>Fabp6</i>	25440	fatty acid binding protein 6, ileal	-1.79
<i>Gk</i> [#]	79223	glycerol kinase	-0.63
<i>Lpl</i> ^{* #}	24539	lipoprotein lipase	0.52
<i>Pck1</i> [#]	362282	phosphoenolpyruvate carboxykinase 1 (soluble)	3.83
<i>Ppard</i> [#]	25682	peroxisome proliferator-activated receptor delta	0.56
<i>Pparg</i> ^{* #}	25664	peroxisome proliferator-activated receptor gamma	1.01
<i>Scd1</i> [#]	246074	stearoyl-Coenzyme A desaturase 1	2.16
<i>Slc27a6</i>	291582	solute carrier family 27 (fatty acid transporter), member 6	-1.40
<i>Sorbs1</i> [#]	686098	sorbin and SH3 domain containing 1	-0.85
<i>Ucp1</i> ^{* #}	24860	uncoupling protein 1 (mitochondrial, proton carrier)	Экспрессия детектирована только у крыс НИСАГ
ECM-receptor interaction p= 8.16E-06			
<i>Cd36</i> ^{* #}	29184	CD36 molecule (thrombospondin receptor)	1.04
<i>Coll1a1</i>	25654	collagen, type XI, alpha 1	0.63
<i>Coll1a1</i> ^{* #}	29393	collagen, type I, alpha 1	0.80
<i>Col5a3</i>	60379	collagen, type V, alpha 3	0.68
<i>Col6a1</i>	294337	collagen, type VI, alpha 1	0.49
<i>Col6a2</i>	361821	collagen, type VI, alpha 2	0.52
<i>Col6a6</i>	315979	collagen, type VI, alpha 6	-1.60
<i>Comp</i>	25304	cartilage oligomeric matrix protein	-1.72
<i>Fn1</i> ^{* #}	25661	fibronectin 1	0.76
<i>Itga2</i> [#]	170921	integrin, alpha 2	-1.29
<i>Itga6</i>	114517	integrin, alpha 6	0.71
<i>Itga9</i>	685004	integrin, alpha 9	0.89
<i>Itgav</i> ^{* #}	296456	integrin, alpha V	-0.58
<i>Spp1</i> ^{* #}	25353	secreted phosphoprotein 1	-0.56
<i>Thbs1</i> [#]	445442	thrombospondin 1	0.64
<i>Thbs4</i>	29220	thrombospondin 4	2.24
<i>Tnc</i> ^{* #}	116640	tenascin C	1.74
<i>Tnr</i>	25567	tenascin R (restrictin, janusin)	-2.31
Focal adhesion p= 1.92E-04			
<i>Actg1</i>	287876	actin, gamma 1	0.53

<i>Arhgap5</i>	299012	Rho GTPase activating protein 5	-0.58
<i>Coll1a1</i>	25654	collagen, type XI, alpha 1	0.63
<i>Coll1a1*#</i>	29393	collagen, type I, alpha 1	0.80
<i>Col5a3</i>	60379	collagen, type V, alpha 3	0.68
<i>Col6a1</i>	294337	collagen, type VI, alpha 1	0.49
<i>Col6a2</i>	361821	collagen, type VI, alpha 2	0.52
<i>Col6a6</i>	315979	collagen, type VI, alpha 6	-1.60
<i>Comp</i>	25304	cartilage oligomeric matrix protein	-1.72
<i>Fn1*#</i>	25661	fibronectin 1	0.76
<i>Igf1*#</i>	24482	insulin-like growth factor 1	-2.12
<i>Itga2#</i>	170921	integrin, alpha 2	-1.29
<i>Itga6</i>	114517	integrin, alpha 6	0.71
<i>Itga9</i>	685004	integrin, alpha 9	0.89
<i>Itgav*#</i>	296456	integrin, alpha V	-0.58
<i>Pdgfc</i>	79429	platelet derived growth factor C	0.73
<i>Pdgfra</i>	25267	platelet derived growth factor receptor, alpha polypeptide	0.51
<i>Pik3r1*#</i>	25513	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 1 (alpha)	0.50
<i>Prkcb*#</i>	25023	protein kinase C, beta	0.90
<i>Rac2</i>	366957	ras-related C3 botulinum toxin substrate 2 (rho family, small GTP binding protein Rac2)	0.79
<i>Rap1a</i>	295347	RAP1A, member of RAS oncogene family	-0.50
<i>Shc3</i>	114858	SHC (Src homology 2 domain containing) transforming protein 3	-1.76
<i>Spp1*#</i>	25353	secreted phosphoprotein 1	-0.56
<i>Thbs1#</i>	445442	thrombospondin 1	0.64
<i>Thbs4</i>	29220	thrombospondin 4	2.24
<i>Tnc*#</i>	116640	tenascin C	1.74
<i>Tnr</i>	25567	tenascin R (restrictin, janusin)	-2.31
Type I diabetes mellitus p= 1.11E-03			
<i>Fas*#</i>	246097	Fas (TNF receptor superfamily, member 6)	-0.80
<i>Ptprn#</i>	116660	protein tyrosine phosphatase, receptor type, N	-0.75
<i>RT1-A1</i>	24973	RT1 class Ia, locus A1	1.44
<i>RT1-A2</i>	24974	RT1 class Ia, locus A2	-1.82
<i>RT1-Ba*#</i>	309621	RT1 class II, locus Ba	0.49
<i>RT1-CE1</i>	309603	RT1 class I, locus 1	1.32
<i>RT1-CE15</i>	414789	RT1 class I, locus CE15	0.99
<i>RT1-Da#</i>	294269	RT1 class II, locus Da	0.80
<i>RT1-Db1*#</i>	294270	RT1 class II, locus Db1	0.91
<i>RT1-DOb</i>	365542	RT1 class II, locus DOb	1.67

<i>RT1-M6-2</i>	365527	RT1 class I, locus M6, gene 2	1.12
<i>RT1-S3</i>	294228	RT1 class Ib, locus S3	-0.55
<i>RT1-T24-1</i>	361787	RT1 class I, locus T24, gene 1	1.73
<i>RT1-T24-4</i>	414784	RT1 class I, locus T24, gene 4	1.03
Cell adhesion molecules (CAMs) p= 2.18E-03			
<i>Cadm1</i>	363058	cell adhesion molecule 1	0.64
<i>Itga6</i>	114517	integrin, alpha 6	0.71
<i>Itga9</i>	685004	integrin, alpha 9	0.89
<i>Itgal</i>	308995	integrin, alpha L	0.91
<i>Itgav* #</i>	296456	integrin, alpha V	-0.58
<i>Jam3 #</i>	315509	junctional adhesion molecule 3	0.58
<i>Mpz #</i>	24564	myelin protein zero	1.69
<i>Nrcam</i>	497815	neuronal cell adhesion molecule	-0.82
<i>RT1-A1</i>	24973	RT1 class Ia, locus A1	1.44
<i>RT1-A2</i>	24974	RT1 class Ia, locus A2	-1.82
<i>RT1-Ba* #</i>	309621	RT1 class II, locus Ba	0.49
<i>RT1-CE1</i>	309603	RT1 class I, locus 1	1.32
<i>RT1-CE15</i>	414789	RT1 class I, locus CE15	0.99
<i>RT1-Da #</i>	294269	RT1 class II, locus Da	0.80
<i>RT1-Db1* #</i>	294270	RT1 class II, locus Db1	0.91
<i>RT1-DOb</i>	365542	RT1 class II, locus DOb	1.67
<i>RT1-M6-2</i>	365527	RT1 class I, locus M6, gene 2	1.12
<i>RT1-S3</i>	294228	RT1 class Ib, locus S3	-0.55
<i>RT1-T24-1</i>	361787	RT1 class I, locus T24, gene 1	1.73
<i>RT1-T24-4</i>	414784	RT1 class I, locus T24, gene 4	1.03
<i>Siglecl1</i>	311426	sialic acid binding Ig-like lectin 1, sialoadhesin	0.66
<i>Vcam1* #</i>	25361	vascular cell adhesion molecule 1	0.78
Chemokine signaling pathway p= 2.27E-03			
<i>Adcy2</i>	81636	adenylate cyclase 2 (brain)	1.06
<i>Adcy3</i>	64508	adenylate cyclase 3	0.98
<i>Adcy4</i>	54223	adenylate cyclase 4	0.63
<i>Ccl11#</i>	29397	chemokine (C-C motif) ligand 11	1.41
<i>Ccl19</i>	362506	chemokine (C-C motif) ligand 19	0.67
<i>Ccl6</i>	287910	chemokine (C-C motif) ligand 6	0.67
<i>Cx3cr1* #</i>	171056	chemokine (C-X3-C motif) receptor 1	0.75
<i>Cxcl10* #</i>	245920	chemokine (C-X-C motif) ligand 10	-1.90
<i>Cxcl12#</i>	24772	chemokine (C-X-C motif) ligand 12	0.91
<i>Cxcl14</i>	306748	chemokine (C-X-C motif) ligand 14	0.48
<i>Cxcl9</i>	246759	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	-1.18
<i>Hck</i>	25734	hemopoietic cell kinase	0.98
<i>Jak2#</i>	24514	Janus kinase 2	-0.63
<i>Jak3#</i>	25326	Janus kinase 3	-0.57
<i>Pik3r1* #</i>	25513	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 1 (alpha)	0.50

<i>Plcb4</i>	25031	phospholipase C, beta 4	1.15
<i>Prex1</i>	311647	phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate-dependent Rac exchange factor 1	0.52
<i>Prkcb*#</i>	25023	protein kinase C, beta	0.90
<i>Rac2</i>	366957	ras-related C3 botulinum toxin substrate 2 (rho family, small GTP binding protein Rac2)	0.79
<i>Rap1a</i>	295347	RAP1A, member of RAS oncogene family	-0.50
<i>Shc3</i>	114858	SHC (Src homology 2 domain containing) transforming protein 3	-1.76
<i>Stat5b#</i>	25126	signal transducer and activator of transcription 5B	-0.50
Viral myocarditis p= 2.85E-03			
<i>Actg1</i>	287876	actin, gamma 1	0.53
<i>Bid</i>	64625	BH3 interacting domain death agonist	0.91
<i>Itgal</i>	308995	integrin, alpha L	0.91
<i>Rac2</i>	366957	ras-related C3 botulinum toxin substrate 2 (rho family, small GTP binding protein Rac2)	0.79
<i>RT1-A1</i>	24973	RT1 class Ia, locus A1	1.44
<i>RT1-A2</i>	24974	RT1 class Ia, locus A2	-1.82
<i>RT1-Ba*#</i>	309621	RT1 class II, locus Ba	0.49
<i>RT1-CE1</i>	309603	RT1 class I, locus 1	1.32
<i>RT1-CE15</i>	414789	RT1 class I, locus CE15	0.99
<i>RT1-Da#</i>	294269	RT1 class II, locus Da	0.80
<i>RT1-Db1*#</i>	294270	RT1 class II, locus Db1	0.91
<i>RT1-DOb</i>	365542	RT1 class II, locus DOb	1.67
<i>RT1-M6-2</i>	365527	RT1 class I, locus M6, gene 2	1.12
<i>RT1-S3</i>	294228	RT1 class Ib, locus S3	-0.55
<i>RT1-T24-1</i>	361787	RT1 class I, locus T24, gene 1	1.73
<i>RT1-T24-4</i>	414784	RT1 class I, locus T24, gene 4	1.03
Antigen processing and presentation p= 3.16E-03			
<i>Cd74</i>	25599	Cd74 molecule, major histocompatibility complex, class II invariant chain	0.91
<i>Hspa1a#</i>	24472	heat shock 70kD protein 1A	0.70
<i>RT1-A1</i>	24973	RT1 class Ia, locus A1	1.44
<i>RT1-A2</i>	24974	RT1 class Ia, locus A2	-1.82
<i>RT1-Ba*#</i>	309621	RT1 class II, locus Ba	0.49
<i>RT1-CE1</i>	309603	RT1 class I, locus 1	1.32
<i>RT1-CE15</i>	414789	RT1 class I, locus CE15	0.99
<i>RT1-Da#</i>	294269	RT1 class II, locus Da	0.80
<i>RT1-Db1*#</i>	294270	RT1 class II, locus Db1	0.91
<i>RT1-DOb</i>	365542	RT1 class II, locus DOb	1.67
<i>RT1-M6-2</i>	365527	RT1 class I, locus M6, gene 2	1.12

<i>RT1-S3</i>	294228	RT1 class Ib, locus S3	-0.55
<i>RT1-T24-1</i>	361787	RT1 class I, locus T24, gene 1	1.73
<i>RT1-T24-4</i>	414784	RT1 class I, locus T24, gene 4	1.03
<i>Tap1* #</i>	24811	transporter 1, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP)	0.84
<i>Wdr46</i>	309628	WD repeat domain 46	0.97
Autoimmune thyroid disease p= 4.34E-03			
<i>Fas* #</i>	246097	Fas (TNF receptor superfamily, member 6)	-0.80
<i>RT1-A1</i>	24973	RT1 class Ia, locus A1	1.44
<i>RT1-A2</i>	24974	RT1 class Ia, locus A2	-1.82
<i>RT1-Ba* #</i>	309621	RT1 class II, locus Ba	0.49
<i>RT1-CE1</i>	309603	RT1 class I, locus 1	1.32
<i>RT1-CE15</i>	414789	RT1 class I, locus CE15	0.99
<i>RT1-Da#</i>	294269	RT1 class II, locus Da	0.80
<i>RT1-Db1* #</i>	294270	RT1 class II, locus Db1	0.91
<i>RT1-DOb</i>	365542	RT1 class II, locus DOb	1.67
<i>RT1-M6-2</i>	365527	RT1 class I, locus M6, gene 2	1.12
<i>RT1-S3</i>	294228	RT1 class Ib, locus S3	-0.55
<i>RT1-T24-1</i>	361787	RT1 class I, locus T24, gene 1	1.73
<i>RT1-T24-4</i>	414784	RT1 class I, locus T24, gene 4	1.03
Systemic lupus erythematosus p= 1.02E-02			
<i>C1qa#</i>	298566	complement component 1, q subcomponent, A chain	0.77
<i>C1qb*</i>	29687	complement component 1, q subcomponent, B chain	0.61
<i>C3* #</i>	24232	complement component 3	2.06
<i>C4b</i>	406161	complement component 4B (Chido blood group)	1.22
<i>C6</i>	24237	complement component 6	0.75
<i>Fcgr1a</i>	295279	Fc fragment of IgG, high affinity Ia, receptor (CD64)	0.76
<i>Fcgr3a</i>	304966	Fc fragment of IgG, low affinity IIIa, receptor	0.67
<i>LOC690131</i>	690131	histone H2A type 2-A-like	1.07
<i>RGD1562378</i>	500351	histone H4 variant H4-v,1	1.98
<i>RT1-Ba* #</i>	309621	RT1 class II, locus Ba	0.49
<i>RT1-Da#</i>	294269	RT1 class II, locus Da	0.80
<i>RT1-Db1* #</i>	294270	RT1 class II, locus Db1	0.91
<i>RT1-DOb</i>	365542	RT1 class II, locus DOb	1.67
Endocytosis p= 1.45E-02			
<i>Adrb3* #</i>	25645	adrenergic, beta-3-, receptor	2.44
<i>Chmp4c</i>	361916	charged multivesicular body protein 4C	-2.27
<i>Dab2#</i>	500666	disabled homolog 2 (Drosophila)	0.79

<i>Dnajc6</i>	313409	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 6	1.13
<i>Ehd1</i>	293692	EH-domain containing 1	0.64
<i>F2r*</i>	25439	coagulation factor II (thrombin receptor	0.53
<i>Hspa1a[#]</i>	24472	heat shock 70kD protein 1A	0.70
<i>Ldlr[#]</i>	300438	low density lipoprotein receptor	0.93
<i>Nedd4l</i>	291553	neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 4-like	-1.29
<i>Pdgfra</i>	25267	platelet derived growth factor receptor, alpha polypeptide	0.51
<i>Psd3</i>	306380	pleckstrin and Sec7 domain containing 3	-0.53
<i>RT1-A1</i>	24973	RT1 class Ia, locus A1	1.44
<i>RT1-A2</i>	24974	RT1 class Ia, locus A2	-1.82
<i>RT1-CE1</i>	309603	RT1 class I, locus 1	1.32
<i>RT1-CE15</i>	414789	RT1 class I, locus CE15	0.99
<i>RT1-M6-2</i>	365527	RT1 class I, locus M6, gene 2	1.12
<i>RT1-S3</i>	294228	RT1 class Ib, locus S3	-0.55
<i>RT1-T24-1</i>	361787	RT1 class I, locus T24, gene 1	1.73
<i>RT1-T24-4</i>	414784	RT1 class I, locus T24, gene 4	1.03
<i>Rufyl</i>	360521	RUN and FYVE domain containing 1	-1.49
<i>Sh3gl2</i>	116743	SH3-domain GRB2-like 2	0.77
<i>Smurf2</i>	303614	SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 2	0.95
<i>Tfrc</i>	64678	transferrin receptor	-1.26
<i>Vps36</i>	290851	vacuolar protein sorting 36 homolog (S, cerevisiae)	-0.56
Hematopoietic cell lineage p= 2.35E-02			
<i>Anpep</i>	81641	alanyl (membrane aminopeptidase	-2.18
<i>Cd36*[#]</i>	29184	CD36 molecule (thrombospondin receptor)	1.04
<i>Cd9</i>	24936	CD9 molecule	-0.77
<i>Fcgr1a</i>	295279	Fc fragment of IgG, high affinity Ia, receptor (CD64)	0.76
<i>Il1r1[#]</i>	304091	interleukin 1 receptor, type I	0.86
<i>Il4ra</i>	361749	interleukin 4 receptor, alpha	1.06
<i>Itga2[#]</i>	170921	integrin, alpha 2	-1.29
<i>Itga6</i>	114517	integrin, alpha 6	0.71
<i>RT1-Da[#]</i>	294269	RT1 class II, locus Da	0.80
<i>RT1-Db1*[#]</i>	294270	RT1 class II, locus Db1	0.91
<i>Tfrc</i>	64678	transferrin receptor	-1.26
Dilated cardiomyopathy p= 2.49E-02			
<i>Acta2</i>	81633	smooth muscle alpha-actin	0.93
<i>Actg1</i>	287876	actin, gamma 1	0.53
<i>Adcy2</i>	81636	adenylate cyclase 2 (brain)	1.06
<i>Adcy3</i>	64508	adenylate cyclase 3	0.98

<i>Adcy4</i>	54223	adenylate cyclase 4	0.63
<i>Cacna2d1</i>	25399	calcium channel, voltage-dependent, alpha2/delta subunit 1	0.50
<i>Igf1*[#]</i>	24482	insulin-like growth factor 1	-2.12
<i>Itga2[#]</i>	170921	integrin, alpha 2	-1.29
<i>Itga6</i>	114517	integrin, alpha 6	0.71
<i>Itga9</i>	685004	integrin, alpha 9	0.89
<i>Itgav*[#]</i>	296456	integrin, alpha V	-0.58
<i>Slc8a1*[#]</i>	29715	solute carrier family 8 (sodium/calcium exchanger), member 1	0.58
Glutathione metabolism p= 3.56E-02			
<i>Anpep</i>	81641	alanyl (membrane aminopeptidase	-2.18
<i>Ggct</i>	362368	gamma-glutamyl cyclotransferase	-0.58
<i>Gsta3</i>	494500	glutathione S-transferase A3	1.03
<i>Gstm2*[#]</i>	24424	glutathione S-transferase mu 2	-0.60
<i>Gstm4</i>	499689	glutathione S-transferase mu 4	-1.22
<i>Gstp1*[#]</i>	24426	glutathione S-transferase pi 1	-0.53
<i>Gstt2</i>	29487	glutathione S-transferase, theta 2	-0.81
<i>Sms</i>	363469	spermine synthase	-0.54

Гены, ассоциированные с: * - гипертонией; [#] - метаболическими заболеваниями;

3.2.3.1. Обсуждение результатов сравнительного анализа транскриптомов надпочечников крыс НИСАГ и WAG

Сравнение транскриптомов надпочечников крыс НИСАГ и WAG позволило выявить многочисленные ДЭГ, функциональная аннотация которых выявила много биологических процессов и метаболических путей, которые определяют различия в функционировании надпочечников у крыс с наследуемой индуцируемой стрессом АГ и нормотензивных контрольных животных.

Функциональная аннотация ДЭГ в базе данных DAVID показала, что наиболее многочисленной группой генов, была группа, описываемая термином «ответ на стимул» ('response to stimulus'). Такой результат мог бы быть ожидаемым при изучении индуцированных моделей гипертонии, так как надпочечник является эффекторным органом при активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпато-адреналовой систем, которые, как известно, формируют нейроэндокринный ответ в условиях стрессового воздействия (Bierhaus *et al.*, 2003; Miller & O'Callaghan, 2002). Однако в

настоящем эксперименте животные не подвергались каким-либо стрессирующим воздействиям. Таким образом, мы можем предполагать, что среди ДЭГ, относящихся к группе «ответ на стимул», должны находиться гены, которые могут компенсировать генетически обусловленное повышение реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпато-адреналовой систем у крыс НИСАГ, селектированных по признаку резкого повышения уровня АД в условиях мягкого эмоционального стресса, вызванного помещением животного в тесную проволочную клетку на 30 минут, о чем сообщалось ранее (Markel, 1992; Markel *et al.*, 2007).

В нашем исследовании транскриптома надпочечников у крыс НИСАГ к группе генов, ассоциированных с ответом на стимул, были отнесены многочисленные гены, кодирующие транскрипционные факторы, большинство из которых (13 из 21) имели более высокий уровень транскрипции в надпочечниках крыс НИСАГ. Четыре из этих генов (*Egr1*, *Junb*, *Nr4a3* и *Ppard*) были общими в нашем исследовании и в исследовании транскриптома мозгового вещества надпочечников у крыс Sprague-Dawley в условиях острого иммобилизационного стресса (Liu *et al.*, 2008). Транскрипция двух из этих генов, *Nr4a3* и *Ppard*, была увеличена как у крыс Sprague-Dawley в условиях острого иммобилизационного стресса, так и у крыс НИСАГ в настоящем исследовании, проведенном без воздействия стресса.

Было показано, что NR4A3 (также известный как orphan nuclear receptor, NOR-1) необходим для окислительного метаболизма в скелетных мышцах. Активация его экспрессии происходит при индукции бета-адренергического сигнального пути (Pearen *et al.*, 2008). Таким образом, можно предполагать, что повышенный уровень транскрипции гена *Nr4a3* в надпочечниках крыс НИСАГ может иметь отношение к генетически обусловленной активации симпато-адреналовой системы у крыс НИСАГ. Что касается гена *Ppard*, то роль симпатической нервной системы в его активации до настоящего времени не была описана, однако, известно, что уровень транскрипции гена

Ppard увеличивается при стрессе, например, вызванном хирургическим вмешательством (Witasp *et al.*, 2009), либо, как показано в работе (Liu *et al.*, 2008) при воздействии рестрикционного стресса. Опираясь на эти данные, можно предполагать существование связи гена *Ppard* с активацией симпатической нервной системы и его участие в этом процессе у крыс НИСАГ.

Участие мозгового вещества надпочечников в поддержании гомеостаза в условиях стрессовых воздействий сопровождается секрецией катехоламинов в циркуляторную систему организма (Guerineau & Desarmenien, 2010). Механизм этой реакции состоит в том, что активация симпатических чревных нервов приводит к секреции ацетилхолина, активирующего рецепторы nAChRs (neuronal-type nicotinic acetylcholine receptors) на мембранах хромаффинных клеток, которые высвобождают катехоламины в кровь, что готовит организм к тому, чтобы «бежать или драться», т.е. к реакции на стресс (Sala *et al.*, 2008). В настоящем исследовании было найдено несколько ДЭГ, вовлеченных в регуляцию секреции катехоламинов, включая ген *Chrna4* (cholinergic receptor, nicotinic, alpha 4). Однако уровень транскрипции гена *Chrna4* был понижен в надпочечниках крыс НИСАГ по сравнению с WAG. Кроме того, транскрипция еще одного гена, *Cartpt* (CART preproreptide), о котором известно, что он активирует симпато-адреналовую систему (Matsumura *et al.*, 2001), также была понижена в надпочечниках крыс НИСАГ. Можно предполагать, что сниженный уровень транскрипции генов *Chrna4* и *Cartpt* в надпочечниках крыс НИСАГ является результатом адаптации организма, направленной на снижение секреции катехоламинов надпочечниками гипертензивных крыс.

Генетически обусловленная повышенная реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у крыс НИСАГ может быть обусловлена изменением функции многочисленных ДЭГ, ассоциированных с ответом на гормональный стимул (response to hormone stimulus), включая 25 ДЭГ, вовлеченных в ответ на воздействие кортикостерона (response to

corticosteroid stimulus). Большинство генов в этой группе (16 из 25) имели повышенный уровень транскрипции в надпочечниках крыс НИСАГ. Почти половина ДЭГ в этой группе ассоциированы с развитием гипертонии.

Дисрегуляция функционирования коркового вещества надпочечников считается основной причиной развития инсулинорезистентности и ожирения (Roberge *et al.*, 2007). Инсулинорезистентность прямо коррелирует со степенью проявления гипертонии (Ferrannini *et al.*, 1987) и наблюдается при развитии эссенциальной гипертонии по крайней мере у половины пациентов, страдающих этим заболеванием (Reaven, 2003). Настоящая работа выявила многочисленные гены, ассоциированные как с гипертонией, так и с метаболическими заболеваниями, основным из которых является инсулинорезистентность, что позволяет нам предполагать значимую роль этого механизма в развитии стресс-чувствительной АГ у крыс НИСАГ.

Анализ, проведенный в базе данных KEGG, показал, что одним из наиболее статистически достоверно измененных метаболических путей в надпочечнике крыс НИСАГ был сигнальный путь PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor). Большинство ДЭГ, относящихся к этому метаболическому пути, имели повышенный уровень транскрипции в надпочечниках крыс НИСАГ (Таблица 25). Среди них было найдено 6 генов, ассоциированных с гипертонией, включая два гена (*Adipoq* и *Lpl*), кодирующие адипонектин и липопротеин липазу, которые считаются индикаторами активации PPAR-gamma (Desvergne & Wahli, 1999; Schoonjans *et al.*, 1996; Yang *et al.*, 2004). В настоящем исследовании уровень транскрипции обоих генов (*Ppard* и *Pparg*), кодирующих белки, относящиеся к PPAR подсемейству ядерных рецепторов, был повышен.

Физиологическая роль PPARs связана с метаболизмом липидов и энергетическим гомеостазом (Desvergne & Wahli, 1999). PPAR-gamma ассоциирован с развитием многих патологий, включая резистентность к инсулину, диабет, атеросклероз и гипертонию (Barroso *et al.*, 1999; Tontonoz *et al.*, 1998). Активация PPAR-gamma ослабляет инсулинорезистентность и

снижает уровень воспаления (Foryst-Ludwig *et al.*, 2010; Pfutzner *et al.*, 2005). Активация PPAR-delta также ослабляет инсулинорезистентность и снижает уровень ожирения (Tanaka *et al.*, 2003) и рассматривается как потенциальная мишень для терапевтического воздействия при лечении липидо-зависимых заболеваний, включая дислипидемию и диабет (Lee *et al.*, 2006a; Wang *et al.*, 2003).

Функциональная аннотация ДЭГ надпочечников как в Gene Ontology, так и в KEGG, указывает на высокую значимость иммунных процессов при формировании межлинейных различий у крыс НИСАГ и WAG. Многочисленные ДЭГ, имеющие отношение к процессам иммунной системы, ассоциированы с гипертонией. Эти результаты хорошо согласуются с данными других исследований, также показавших важную роль воспалительных и иммунных процессов в развитии гипертонической болезни, что хорошо прослеживается во многих обзорных работах, опубликованных в последние годы (Anders *et al.*, 2015; De Ciuceis *et al.*, 2014; De Miguel *et al.*, 2015; Harrison *et al.*, 2011; Mian *et al.*, 2014; Rodriguez-Iturbe *et al.*, 2014a; Singh *et al.*, 2014; Viridis *et al.*, 2014). Многие авторы, анализирующие этот аспект проблемы, считают, что молекулярные детерминанты, активирующие иммунные клетки, могут использоваться как мишени для терапевтического воздействия с целью ослабить дисфункцию органов и предотвратить патологические последствия гипертонии (McMaster *et al.*, 2015; Singh *et al.*, 2014; Viridis *et al.*, 2014). Таким образом, результаты нашего исследования хорошо согласуются с этими мнениями и могут быть полезны для определения молекулярных детерминант для их потенциального использования в терапии гипертонической болезни.

3.2.4. Сравнительный анализ транскриптомов коркового вещества почек крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев

Всего экспрессировалось 13052 гена в корковом веществе почек крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев. Среди них дифференциально

экспрессировались 713 генов (см. сайт ISIAH rat DataBase, <http://icg.nsc.ru/isiah/category/rnaseq/>).

ДЭГ, ассоциированные с АГ и с заболеваниями почек

Всего в корковом веществе почек было найдено 41 ДЭГ, ассоциированных с гипертензией (Таблица 26). Шесть из этих генов (*Ace*, *Cyp2j4*, *Gja1*, *Mmp9*, *Ppara*, и *Ren*) аннотированы в RGD как гены, ассоциированные с почечной гипертензией. Согласно функциональной аннотации ДЭГ в базе данных DAVID, три дополнительных ДЭГ (*Guca2b*, *P2rx4* и *Pcsk5*) были отнесены к генам, ассоциированным с регуляцией АД. Большинство ДЭГ, ассоциированных с гипертензией, были также ассоциированы с инсулинорезистентностью и с диабетической нефропатией и примерно половина из них были ассоциированы с заболеваниями иммунной системы (Таблица 26). Всего в корковом веществе почек было найдено 60 ДЭГ, имеющих отношение к заболеваниям почек, включая почечный фиброз, почечную недостаточность, гломерулонефрит, диабетическую нефропатию и гломерулосклероз (Таблица 27).

Таблица 26. Гены, дифференциально экспрессирующиеся в корковом веществе почек крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев и ассоциированные с гипертензией и регуляцией уровня АД

Символ гена	ID гена	Название	log2 fold change НИСАГ/WAG	q_value
Rat Genome Database				
<i>Ace</i> * # Δ	24310	angiotensin I converting enzyme	-1.18	1.76E-03
<i>Acsm3</i> Δ	24763	acyl-CoA synthetase medium-chain family member 3	2.51	1.76E-03
<i>Adra1b</i> [#]	24173	adrenoceptor alpha 1B	-1.24	1.76E-03
<i>Adra2a</i>	25083	adrenoceptor alpha 2A	-1.01	2.60E-02
<i>Alas1</i>	65155	aminolevulinate, delta-, synthase 1	0.47	2.95E-02
<i>Angpt1</i>	89807	angiopoietin 1	0.69	2.24E-02
<i>Apob</i> * # Δ	54225	apolipoprotein B	-2.52	1.76E-03
<i>Arg2</i> * Δ	29215	arginase 2	-0.58	2.95E-02
<i>Cdo1</i>	81718	cysteine dioxygenase type 1	-0.78	1.76E-03
<i>Clu</i> * Δ	24854	clusterin	-1.75	1.76E-03
<i>Comt</i>	24267	catechol-O-methyltransferase	-0.82	1.76E-03
<i>Cst3</i> * # Δ	25307	cystatin C	-0.50	1.05E-02

<i>Cyp1a1</i> ^Δ	24296	cytochrome P450, family 1, subfamily a, polypeptide 1	-1.04	8.25E-03
<i>Cyp2j4</i> *	65210	cytochrome P450, family 2, subfamily j, polypeptide 4	-0.81	1.05E-02
<i>Cyp4a8</i>	266674	cytochrome P450, family 4, subfamily a, polypeptide 8	-0.55	7.10E-03
<i>Ephx1</i> ^Δ	25315	epoxide hydrolase 1, microsomal (xenobiotic)	0.59	1.76E-03
<i>Ephx2</i> * #	65030	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic	4.48	1.76E-03
<i>Gjal</i> ^Δ	24392	gap junction protein, alpha 1	0.54	3.36E-02
<i>Glp1r</i>	25051	glucagon-like peptide 1 receptor	3.79	1.76E-03
<i>Hpgd</i>	79242	hydroxyprostaglandin dehydrogenase 15 (NAD)	4,30	1.76E-03
<i>Hsd11b2</i> ^Δ	25117	hydroxysteroid 11-beta dehydrogenase 2	0.60	1.76E-03
<i>Itgav</i> [#]	296456	integrin, alpha V	-0.62	4.64E-03
<i>Klk1c12</i> * [#]	292855	kallikrein 1-related peptidase C12	-1.86	7.10E-03
<i>Klkb1</i> * ^Δ	25048	kallikrein B, plasma 1	2.22	1.76E-03
<i>Mif</i> ^{#Δ}	81683	macrophage migration inhibitory factor (glycosylation-inhibiting factor)	0.50	2.68E-02
<i>Mmp9</i> * ^Δ	81687	matrix metalloproteinase 9	-2.49	1.76E-03
<i>Mthfr</i> * ^Δ	362657	methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H)	0.49	2.15E-02
<i>Ppara</i> ^{#Δ}	25747	peroxisome proliferator activated receptor alpha	-0.56	9.35E-03
<i>Ptgds</i> * #	25526	prostaglandin D2 synthase (brain)	-0.67	1.76E-03
<i>Ptk2b</i> ^{#Δ}	50646	protein tyrosine kinase 2 beta	-0.51	2.15E-02
<i>Ren</i> *	24715	renin	-0.49	3.03E-02
<i>RT1-Bb</i> ^Δ	309622	RT1 class II, locus Bb	-0.78	1.76E-03
<i>Slc26a4</i>	29440	solute carrier family 26 (anion exchanger), member 4	0.46	4.12E-02
<i>Slc2a4</i> [#]	25139	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 4	-0.77	1.76E-03
<i>Slc9a3r2</i>	116501	solute carrier family 9, subfamily A (NHE3, cation proton antiporter 3), member 3 regulator 2	-0.48	3.73E-02
<i>Sncg</i>	64347	synuclein, gamma (breast cancer-specific protein 1)	-1.25	1.76E-03
<i>Sts</i>	24800	steroid sulfatase (microsomal), isozyme S	-0.70	1.76E-03
<i>Tgfb2</i>	81809	transforming growth factor, beta 2	1,07	1.76E-03
<i>Tf</i> * # ^Δ	24825	transferrin	-1.50	1.76E-03

<i>Vwf</i> ^{#Δ}	116669	von Willebrand factor	0.77	1.76E-03
<i>Xdh</i> ^{*Δ}	497811	xanthine dehydrogenase	-0.77	1.76E-03
DAVID (regulation of blood pressure)				
<i>Guca2b</i>	64055	guanylate cyclase activator 2B	2.04	5.94E-03
<i>P2rx4</i>	29659	purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel 4	-1.65	1.76E-03
<i>Pcsk5</i>	116548	proprotein convertase subtilisin/kexin type 5	0.53	2.24E-02

Гены, ассоциированные с: *- диабетической нефропатией;
#- инсулинорезистентностью; Δ - заболеваниями иммунной системы.

Таблица 27. Гены, дифференциально экспрессирующиеся в корковом веществе почек крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев и ассоциированные с заболеваниями почек

Символ гена	ID гена	Название	log2 fold change НИСАГ/WAG	q_value
<i>Abcb1a</i> [#]	170913	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1A	-0.82	1.76E-03
<i>Abcc2</i> [#]	25303	ATP-binding cassette, subfamily C (CFTR/MRP), member 2	-0.47	4.64E-02
<i>Ace</i> ^{*#Δ©}	24310	angiotensin I converting enzyme	-1.18	1.76E-03
<i>Acsm3</i> ^Δ	24763	acyl-CoA synthetase medium-chain family member 3	2.51	1.76E-03
<i>Aif1</i> ^Δ	29427	allograft inflammatory factor 1	0.59	3.11E-02
<i>Angpt1</i>	89807	angiopoietin 1	0.69	2.24E-02
<i>Apolb</i> [©]	54225	apolipoprotein B	-2.52	1.76E-03
<i>Apolc2</i> [#]	292697	apolipoprotein C-II, transcript variant X1	-1.20	4.64E-03
<i>Apolh</i> [©]	287774	apolipoprotein H (beta-2-glycoprotein I)	-2.73	1.76E-03
<i>Arg2</i> ^{#©}	29215	arginase 2	-0.58	2.95E-02
<i>Atp6v1b1</i>	312488	ATPase, H transporting, lysosomal V1 subunit B1	0.57	4.64E-03
<i>Bak1</i>	116502	BCL2-antagonist/killer 1	0.54	4.18E-02
<i>Bsnd</i>	192675	Bartter syndrome, infantile, with sensorineural deafness (Barttin)	0.45	4.40E-02
<i>C1qa</i> ^Δ	298566	complement component 1, q subcomponent, A chain	0.59	2.15E-02
<i>Cfb</i> ^{*#Δ}	294257	complement factor B	-1.09	1.37E-02
<i>Clu</i> ^{*#Δ©}	24854	clusterin	-1.75	1.76E-03
<i>Cndp1</i> ^{Δ©}	307212	carosine dipeptidase 1 (metallopeptidase M20 family)	-1.01	1.76E-03
<i>Col3a1</i> ^{*#}	84032	collagen, type III, alpha 1	-0.60	1.76E-03
<i>Comt</i>	24267	catechol-O-methyltransferase	-0.82	1.76E-03
<i>Cst3</i> [©]	25307	cystatin C	-0.50	1.05E-02

<i>Cyp1a1</i> [#]	24296	cytochrome P450, family 1, subfamily a, polypeptide 1	-1.04	8.25E-03
<i>Cyp2j4</i> ^{*©}	65210	cytochrome P450, family 2, subfamily j, polypeptide 4	-0.81	1.05E-02
<i>Cyp4a8</i>	266674	cytochrome P450, family 4, subfamily a, polypeptide 8	-0.55	7.10E-03
<i>Ephx2</i> ^{#©}	65030	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic	4.48	1.76E-03
<i>Fga</i> [#]	361969	fibrinogen alpha chain	1.00	1.76E-03
<i>Fhit</i>	60398	fragile histidine triad	0.80	2.50E-02
<i>Fmod</i> [©]	64507	fibromodulin	-0.94	3.57E-02
<i>Gatm</i> [#]	81660	glycine amidinotransferase (L-arginine:glycine amidinotransferase)	0.74	8.25E-03
<i>Gfpt2</i> [©]	360518	glutamine-fructose-6-phosphate transaminase 2	1.75	1.76E-03
<i>Gja1</i>	24392	gap junction protein, alpha 1	0.54	3.36E-02
<i>Gtpbp4</i> [#]	114300	GTP binding protein 4	1.77	1.76E-03
<i>Hao1</i>	311446	hydroxyacid oxidase (glycolate oxidase) 1	-1.68	1.76E-03
<i>Igfbp1</i> [©]	25685	insulin-like growth factor binding protein 1	1.09	1.76E-03
<i>Itgal</i>	308995	integrin, alpha L	0.71	8.25E-03
<i>Kit</i>	64030	v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog	0.62	8.25E-03
<i>Klk1c12</i> [©]	292855	kallikrein 1-related peptidase C12	-1.86	7.10E-03
<i>Klkb1</i> ^{Δ©}	25048	kallikrein B, plasma 1	2.22	1.76E-03
<i>Lgals1</i>	56646	lectin, galactoside-binding, soluble, 1	0.91	1.76E-03
<i>Mif</i> ^Δ	81683	macrophage migration inhibitory factor (glycosylation-inhibiting factor)	0.50	2.68E-02
<i>Mme</i> ^Δ	24590	membrane metallo-endopeptidase	0.55	1.05E-02
<i>Mmp9</i> ^{*Δ©}	81687	matrix metallopeptidase 9	-2.49	1.76E-03
<i>Mthfr</i> ^{#Δ©§}	362657	methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H)	0.49	2.15E-02
<i>Muc20</i> ^{#Δ}	303886	mucin 20, cell surface associated	0.63	9.35E-03
<i>Pla2g7</i> ^{*#Δ}	301265	phospholipase A2, group VII (platelet-activating factor acetylhydrolase, plasma)	0.71	3.50E-02
<i>Ppara</i> ^Δ	25747	peroxisome proliferator activated receptor alpha	-0.56	9.35E-03
<i>Ptgs2</i> [§]	25526	prostaglandin D2 synthase (brain)	-0.67	1.76E-03
<i>Ptk2b</i> ^Δ	50646	protein tyrosine kinase 2 beta	-0.51	2.15E-02
<i>Ren</i> ^{#©}	24715	renin	-0.49	3.03E-02
<i>Rhcg</i> [#]	293048	Rh family, C glycoprotein	0.66	1.76E-03
<i>RT1-Bb</i> [*]	309622	RT1 class II, locus Bb	-0.78	1.76E-03

<i>Serpinf1</i> [©]	287526	serpin peptidase inhibitor, clade F (alpha-2 antiplasmin, pigment epithelium derived factor), member 1	-1.34	1.76E-03
<i>Slc17a2</i>	306950	solute carrier family 17, member 2	0.52	3.50E-02
<i>Slc19a3</i> [#]	316559	solute carrier family 19 (thiamine transporter), member 3	0.66	2.15E-02
<i>Slc4a1</i>	24779	solute carrier family 4 (anion exchanger), member 1	0.86	1.76E-03
<i>Tf</i> [△]	24825	transferrin	-1.50	1.76E-03
<i>Tgfb1</i> [©]	116487	transforming growth factor, beta induced	-0.93	1.76E-03
<i>Ttc21b</i>	295654	tetratricopeptide repeat domain 21B	-0.48	3.03E-02
<i>Vwf</i> ^{*#△}	116669	von Willebrand factor	0.77	1.76E-03
<i>Wfs1</i>	83725	Wolfram syndrome 1 (wolframin)	0.50	3.50E-02
<i>Xdh</i> ^{*#©}	497811	xanthine dehydrogenase	-0.77	1.76E-03

Гены, ассоциированные с: *- фиброзом почек; # - почечной недостаточностью; △ - гломерулонефритом, © - диабетической нефропатией; § - нефросклерозом;

Гены, кодирующие транскрипционные факторы

В корковом веществе почек было найдено 30 ДЭГ, кодирующих транскрипционные факторы (Таблица 28). Один из них, (*Ppara*) ассоциирован с гипертонией, гломерулонефритом, инсулинорезистентностью и заболеваниями иммунной системы (см. Таблицы 26 и 27). Уровень транскрипции *Ppara* был более низкий в корковом веществе почек гипертензивных крыс НИСАГ по сравнению с WAG.

Таблица 28. Гены, дифференциально экспрессирующиеся в корковом веществе почек крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев и кодирующие транскрипционные факторы

Символ гена	ID гена	Название	log2 fold change НИСАГ/WAG	q_value
<i>Bcl6</i>	303836	B-cell CLL/lymphoma 6	-2.47	1.76E-03
<i>Btdl1</i>	314675	BTB (POZ) domain containing 11	-0.98	1.76E-03
<i>Etv1</i>	362733	ets variant 1	-0.85	1.76E-03
<i>Etv5</i>	303828	ets variant 5	-0.84	1.76E-03
<i>Foxi1</i>	287185	forkhead box I1	0.48	4.18E-02
<i>Grhl1</i>	313993	grainyhead-like 1 (Drosophila)	2.85	1.76E-03
<i>Hdac9</i>	687001	histone deacetylase 9	-0.89	1.76E-03
<i>Hes6</i>	316626	hes family bHLH transcription factor 6	-0.72	1.76E-03
<i>Hr</i>	60563	hair growth associated	1.24	1.76E-03
<i>Irf4</i>	291100	interferon regulatory factor 4	-1.51	1.76E-03
<i>Irf7</i>	293624	interferon regulatory factor 7	1.52	1.76E-03
<i>Ivns1abp</i>	289089	influenza virus NS1A binding protein	-0.59	4.85E-02
<i>Mybl1</i>	297783	myeloblastosis oncogene-like 1	-1.37	1.76E-03
<i>Nfkbil1</i>	361794	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor-like 1	0.94	1.76E-03
<i>Nkd2</i>	308068	naked cuticle homolog 2 (Drosophila)	-0.84	3.24E-03
<i>Osr2</i>	315039	odd-skipped related transcription factor 2	1.03	1.76E-03
<i>P8</i>	113900	nuclear protein 1	-1.86	1.76E-03
<i>Pou2af1</i>	690528	POU class 2 associating factor 1	2.60	1.48E-02
<i>Ppara</i>	25747	peroxisome proliferator activated receptor alpha	-0.56	9.35E-03
<i>Ppargc1b</i>	291567	peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 beta	-0.62	4.49E-02
<i>Prox1</i>	305066	prospero homeobox 1	-0.74	2.50E-02
<i>Satb2</i>	501145	SATB homeobox 2	-1.13	1.76E-03
<i>Sox9</i>	140586	SRY (sex determining region Y)-box 9	-0.80	1.76E-03
<i>Spry4</i>	291610	sprouty homolog 4 (Drosophila)	-0.70	5.94E-03
<i>Tcerg1l</i>	361669	transcription elongation regulator 1-like	3.91	1.76E-03
<i>Tcf4</i>	84382	transcription factor 4	-0.90	1.76E-03
<i>Zbtb16</i>	353227	zinc finger and BTB domain containing 16	-1.20	8.25E-03
<i>Zdhc2</i>	246326	zinc finger, DHHC-type containing 2	0.67	1.78E-02
<i>Zfp36</i>	79426	zinc finger protein 36	-0.61	4.64E-03
<i>Zfp385b</i>	311137	zinc finger protein 385B	0.67	2.68E-02

Функциональная аннотация ДЭГ

Функциональная аннотация ДЭГ в базе данных DAVID, позволила выявить группы генов, описываемых терминами биологических процессов Gene Ontology. Основные из этих групп генов, характеризующихся терминами, которые могут иметь отношение к развитию стресс-чувствительной АГ, а также подгруппы, специфицирующие основные биологические процессы, представлены на Рисунке 42. Гены, относящиеся к этим группам и подгруппам, даны в Приложении, Таблице П.5. Среди наиболее статистически значимо обогащенных терминов было найдено несколько групп генов (regulation of hormone levels, hormone metabolic processes, response to hormone and to insulin stimuli), которые предполагают существование гормонально зависимых межлинейных различий в функционировании коркового вещества изучаемых линий крыс.

Многочисленные ДЭГ были ассоциированы с ответом на стимул и с регуляцией ответа на стрессовые стимулы. Были определены несколько подгрупп генов, специфицирующих типы стимулов (Рисунок 42). Среди них наиболее многочисленная группа генов, ассоциированная с ответом на стимул, специфицировалась терминами GO, такими как окислительный стресс, гипоксия, ответ на стресс, вызванный механическим воздействием (например, давлением жидкости в сосудах).

Кроме того, безусловно, следует обратить внимание на ДЭГ, отнесенные к группам, описываемым терминами 'blood pressure' и 'blood circulation'. Несколько других биологических процессов, которые предположительно могут давать значительный вклад в развитие гипертонии у крыс НИСАГ, описаны терминами 'ion transport', 'regulation of calcium ion transport', 'homeostatic process' (включая 'ion homeostasis' и особенно 'calcium ion homeostasis'), а также 'tissue remodeling'.

Функциональная аннотация выявила многочисленные ДЭГ, имеющие отношение к функции иммунной системы и регуляции иммунного ответа.

Основные термины
Gene Ontology

Специфицирующие термины
Gene Ontology

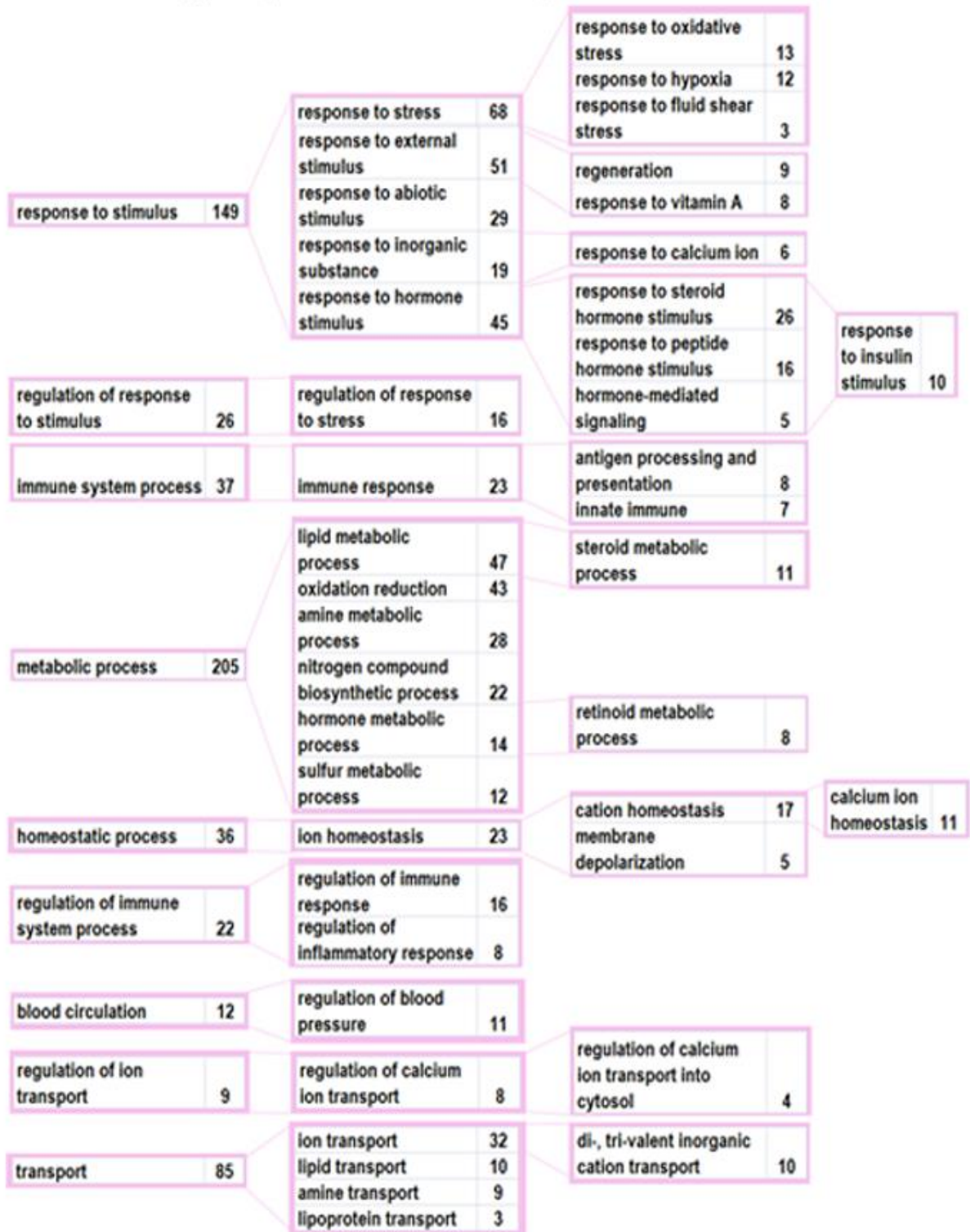


Рисунок 42. Основные группы ДЭГ коркового вещества почек, описанные терминами Gene Ontology, относящимися к биологическим процессам, которые могут быть ассоциированы с развитием гипертонии у крыс НИСАГ, и подгруппы, описывающие специфичность основных процессов. Цифры указывают число генов в группе.

Анализ метаболических путей также предполагает значимое участие иммунных процессов в формировании межлинейных различий функционирования коркового вещества почек у крыс НИСАГ и WAG (Таблица 29). KEGG анализ выявил группы ДЭГ, относящиеся к биосинтезу стероидных гормонов, а также к метаболизму триптофана, глутатиона и азота. ДЭГ, участвующие в этих метаболических путях, представлены в Таблице 29.

Таблица 29. Метаболические пути и относящиеся к ним гены, дифференциально экспрессирующиеся в корковом веществе почек крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев

Символ гена	ID гена	log2 fold_change НИСАГ/WAG	Название
Complement and coagulation cascades p=3.0E-03			
<i>C1qa</i> #	298566	0.59	complement component 1, q subcomponent, A chain
<i>Cfb</i> #	294257	-1.09	complement factor B
<i>Fga</i> #	361969	1.00	fibrinogen alpha chain, transcript variant 1
<i>Klkb1</i> * #	25048	2.22	kallikrein B, plasma 1, transcript variant X1
<i>Mbl1</i>	24548	-0.65	mannose-binding lectin (protein A) 1
<i>Pros1</i>	81750	-0.67	protein S (alpha)
<i>Serpinc1</i>	304917	1.48	serpin peptidase inhibitor, clade C (antithrombin), member 1
<i>Tfpi</i>	29436	0.63	tissue factor pathway inhibitor (lipoprotein-associated coagulation inhibitor), transcript variant X2
<i>Vwf</i> * #	116669	0.77	von Willebrand factor
Type I diabetes mellitus p=5.0E-03			
<i>Ptprn</i>	116660	0.76	protein tyrosine phosphatase, receptor type, N, transcript variant X3
<i>RT1-A1</i>	24973	1.84	RT1 class Ia, locus A1, transcript variant X1
<i>RT1-A2</i>	24974	-1.63	RT1 class Ia, locus A2, transcript variant X1
<i>RT1-Bb</i> * #	309622	-0.78	RT1 class II, locus Bb
<i>RT1-CE1</i>	309603	1.55	RT1 class I, locus1
<i>RT1-CE13</i>	414790	-0.94	RT1 class I, locus CE13
<i>RT1-CE4</i>	414783	-1.00	RT1 class I, locus CE4
<i>RT1-DOb</i>	365542	3.25	RT1 class II, locus DOb, transcript variant X1
<i>RT1-S3</i>	294228	-0.49	RT1 class Ib, locus S3, transcript variant X1
<i>RT1-T24-4</i>	414784	0.91	RT1 class I, locus T24, gene 4, transcript variant X2

Cell adhesion molecules (CAMs) p=6.0E-03			
<i>Cadm1</i>	363058	-0.77	cell adhesion molecule 1
<i>Cldn6</i>	287098	-0.91	claudin 6, transcript variant X1
<i>Itga9</i>	685004	-0.73	integrin, alpha 9
<i>Itgal</i> [#]	308995	0.71	integrin, alpha L, transcript variant X1
<i>Itgav</i> [*]	296456	-0.62	integrin, alpha V
<i>RT1-A1</i>	24973	1.84	RT1 class Ia, locus A1, transcript variant X1
<i>RT1-A2</i>	24974	-1.63	RT1 class Ia, locus A2, transcript variant X1
<i>RT1-Bb</i> ^{*#}	309622	-0.78	RT1 class II, locus Bb
<i>RT1-CE1</i>	309603	1.55	RT1 class I, locus 1
<i>RT1-CE13</i>	414790	-0.94	RT1 class I, locus CE13
<i>RT1-CE4</i>	414783	-1.00	RT1 class I, locus CE4
<i>RT1-DOb</i>	365542	3.25	RT1 class II, locus DOb, transcript variant X1
<i>RT1-S3</i>	294228	-0.49	RT1 class Ib, locus S3, transcript variant X1
<i>RT1-T24-4</i>	414784	0.91	RT1 class I, locus T24, gene 4, transcript variant X2
<i>Spn</i>	24796	0.66	sialophorin
Drug metabolism p=1.4E-02			
<i>Adh1</i>	24172	0.52	alcohol dehydrogenase 1 (class I)
<i>Aox1</i>	54349	-1.26	aldehyde oxidase 1, transcript variant X1
<i>Cyp2d1</i>	266684	-1.01	cytochrome P450, family 2, subfamily d, polypeptide 1
<i>Cyp2d5</i>	286963	-1.23	cytochrome P450, family 2, subfamily d, polypeptide 5
<i>Gstm4</i>	499689	-0.86	glutathione S-transferase mu 4
<i>Gstm7</i>	81869	-0.68	glutathione S-transferase, mu 7
<i>Gsto1</i>	114846	0.48	glutathione S-transferase omega 1
<i>Gstt2</i>	29487	-0.68	glutathione S-transferase, theta 2
<i>LOC501110</i>	501110	-4.26	similar to Glutathione S-transferase A1
Steroid hormone biosynthesis p=1.8E-02			
<i>Comt</i> ^{*#}	24267	-0.82	catechol-O-methyltransferase
<i>Cyp1a1</i> ^{*#}	24296	-1.04	cytochrome P450, family 1, subfamily a, polypeptide 1
<i>Hsd11b2</i> [*]	25117	0.60	hydroxysteroid 11-beta dehydrogenase 2
<i>Hsd17b1</i>	25322	1.88	hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 1
<i>Hsd17b2</i>	79243	0.76	hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 2
<i>Sts</i> [*]	24800	-0.70	steroid sulfatase (microsomal), isozyme S, transcript variant X1
Tryptophan metabolism p=1.8E-02			
<i>Aadat</i>	29416	-0.66	amino adipate aminotransferase, transcript variant X1
<i>Aldh1b1</i>	298079	-0.89	aldehyde dehydrogenase 1 family, member B1
<i>Aox1</i>	54349	-1.26	aldehyde oxidase 1, transcript variant X1

<i>Cyp1a1</i> *#	24296	-1.04	cytochrome P450, family 1, subfamily a, polypeptide 1
<i>Inmt</i>	368066	2.08	indolethylamine N-methyltransferase
<i>Kmo</i>	59113	-0.61	kynurenine 3-monooxygenase (kynurenine 3-hydroxylase), transcript variant X3
Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450 p=2.0E-02			
<i>Adh1</i>	24172	0.52	alcohol dehydrogenase 1 (class I)
<i>Cyp1a1</i> *#	24296	-1,04	cytochrome P450, family 1, subfamily a, polypeptide 1
<i>Ephx1</i> *	25315	0,59	epoxide hydrolase 1, microsomal (xenobiotic), transcript variant 2
<i>Gstm4</i>	499689	-0,86	glutathione S-transferase mu 4
<i>Gstm7</i>	81869	-0,68	glutathione S-transferase, mu 7
<i>Gsto1</i>	114846	0,48	glutathione S-transferase omega 1
<i>Gstt2</i>	29487	-0,68	glutathione S-transferase, theta 2
<i>LOC501110</i>	501110	-4,26	similar to Glutathione S-transferase A1
Glutathione metabolism p=3.2E-02			
<i>Gclc</i>	25283	-0,75	glutamate-cysteine ligase, catalytic subunit
<i>Gpx2</i>	29326	1,79	glutathione peroxidase 2
<i>Gstm4</i>	499689	-0,86	glutathione S-transferase mu 4
<i>Gstm7</i>	81869	-0,68	glutathione S-transferase, mu 7
<i>Gsto1</i>	114846	0,48	glutathione S-transferase omega 1
<i>Gstt2</i>	29487	-0,68	glutathione S-transferase, theta 2
<i>LOC501110</i>	501110	-4,26	similar to Glutathione S-transferase A1
Antigen processing and presentation p=3.7E-02			
<i>RT1-A1</i>	24973	1,84	RT1 class Ia, locus A1, transcript variant X1
<i>RT1-A2</i>	24974	-1,63	RT1 class Ia, locus A2, transcript variant X1
<i>RT1-Bb</i> *#	309622	-0,78	RT1 class II, locus Bb
<i>RT1-CE1</i>	309603	1,55	RT1 class I, locus 1
<i>RT1-CE13</i>	414790	-0,94	RT1 class I, locus CE13
<i>RT1-CE4</i>	414783	-1,00	RT1 class I, locus CE4
<i>RT1-DOb</i>	365542	3,25	RT1 class II, locus DOb, transcript variant X1
<i>RT1-S3</i>	294228	-0,49	RT1 class Ib, locus S3, transcript variant X1
<i>RT1-T24-4</i>	414784	0,91	RT1 class I, locus T24, gene 4, transcript variant X2
<i>Wdr46</i>	309628	0,88	WD repeat domain 46
Nitrogen metabolism p=4.7E-02			
<i>Car3</i>	54232	2,66	carbonic anhydrase 3, transcript variant X1
<i>Car4</i>	29242	0,65	carbonic anhydrase 4, transcript variant X1
<i>Car5a</i>	54233	-2,40	carbonic anhydrase 5a, mitochondrial
<i>Car7</i>	291819	1,67	carbonic anhydrase 7

Гены, ассоциированные с: * - гипертонией; # - заболеваниями почек;

3.2.4.1. Обсуждение результатов сравнительного анализа транскриптомов коркового вещества почек крыс НИСАГ и WAG

Метод RNA-Seq был использован для определения генов с измененным уровнем транскрипции в корковом веществе почек гипертензивных крыс НИСАГ по сравнению с нормотензивным контролем – крысами WAG. Результаты работы показали, что многочисленные ДЭГ ассоциированы с гипертонией и заболеваниями почек и могут рассматриваться как потенциальные гены-кандидаты, дающие вклад в развитие гипертонии у крыс НИСАГ.

Функциональная аннотация ДЭГ показала, что в корковом веществе почек одним из наиболее вероятных механизмов, влияющих на развитие гипертонии у крыс НИСАГ, являются изменения в гормональной регуляции функции почек. К этой группе были отнесены 16 ДЭГ, которые могут контролировать гормональный уровень и играть важную роль в регуляции метаболических процессов, наблюдаемых в почках крыс НИСАГ при развитии патологии. Несколько из этих ДЭГ (*Ace*, *Comt*, *Cyp11a1*, *Gpl1r*, *Hsd11b2* и *Ren*) широко известны как гены, ассоциированные с развитием гипертонии. Обсуждение их возможного влияния на развитие стресс-чувствительной гипертонии у крыс НИСАГ приведено ниже.

Ангиотензин-превращающий фермент и ренин, кодируемые генами *Ace* и *Ren*, являются ключевыми компонентами РААС. В данной работе уровень их транскрипции у крыс НИСАГ был ниже, чем у контрольных крыс, что хорошо согласуется с данными ранее проведенного методом ПЦР в реальном времени измерения их уровня транскрипции в корковом веществе почек самцов НИСАГ и WAG в возрасте 4-х месяцев (Fedoseeva *et al.*, 2013). Низкорениновая гипертония предполагает повышенный уровень ретенции ионов натрия (Pratt, 2000). Поскольку у крыс НИСАГ показан повышенный уровень ионов натрия в плазме крови (Fedoseeva *et al.*, 2011), можно предполагать, что низкорениновая гипертония у крыс НИСАГ развивается в

результате супрессии РААС, которая в свою очередь возникает в результате избыточного удержания ионов натрия и повышенного АД.

Ген *Comt*, также имеющий отношение к гормональной регуляции функции почек и уровня АД, кодирует катехол-О-метилтрансферазу (COMT), метаболизирующую катехоламины. Ингибирование COMT индуцирует дофамин-зависимый натрийурез (Eklöf *et al.*, 1997). Мыши с нарушенной функцией гена *Comt* были устойчивы к развитию соль-индуцированной гипертонии (Helkamaa *et al.*, 2003). Соответственно, сниженный уровень транскрипции гена *Comt* в корковом веществе почек крыс НИСАГ по сравнению с WAG может приводить к усилению дофаминергических эффектов и экскреции ионов натрия, что может рассматриваться как адаптивный механизм. Ранее сниженный уровень транскрипции гена *Comt* был показан и в корковом и в мозговом веществе почек самцов НИСАГ по сравнению с WAG и у более взрослых крыс в возрасте 6-и месяцев (Redina *et al.*, 2015).

Мыши нокаутные по гену *Cyp11a1* являются гипертензивными. Это объясняется тем, что *Cyp11a1* метаболизирует ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты и ряд других субстратов с образованием метаболитов, обладающих свойствами вазодилататоров, соответственно, отсутствие синтеза этих сосудорасширяющих агентов может приводить к повышению уровня АД (Agbor *et al.*, 2012). Таким образом, сниженный уровень транскрипции гена *Cyp11a1* в корковом веществе почек крыс НИСАГ, вероятно, может давать вклад в развитие гипертонии у крыс НИСАГ.

Фермент, кодируемый геном 11β -гидроксистероид дегидрогеназой (*Hsd11b2*) окисляет глюкокортикоиды, превращая их в неактивный метаболит. В тканях, чувствительных к альдостерону, 11β HSD2 коэкспрессируется с минералокортикоидными рецепторами и защищает эти рецепторы от активации глюкокортикоидами. Было показано, что снижение активности HSD11B2 связано с гипертонией (Evans *et al.*, 2012). Таким образом, мы можем предполагать, что повышенный уровень транскрипции

гена *Hsd11b2* в корковом веществе почек крыс НИСАГ может ослаблять действие глюкокортикоидов и оказывать протективное действие, направленное против чрезмерного повышения уровня АД.

Было показано, что в почках мышей GLP-1 рецепторы, кодируемые геном *Glp1r*, экспрессируются в гломерулярных капиллярах и стенках сосудов. Сигнальные пути с их участием играют ключевую роль в защите против окислительного стресса в почках (Fujita *et al.*, 2014). Опираясь на эти данные, мы можем предполагать, что повышенный уровень транскрипции гена *Glp1r* в корковом веществе почек крыс НИСАГ может быть адаптивным и оказывать протективное действие, защищая почки от окислительного стресса.

Несколько ДЭГ, участвующих в регуляции гормонального уровня были связаны с метаболизмом ретинола (*Cyp26b1*, *Rbp4* и *Retsat*) и с его внутриклеточным транспортом (*Rbp1*). Ретиноиды (витамин А и его аналоги) являются значимыми регуляторами клеточной дифференцировки, пролиферации и апоптоза. Они играют важную роль в развитии метаболических заболеваний, в первую очередь ожирения, диабета и дислипидемии (Brun *et al.*, 2013). Ранее у крыс НИСАГ было описано несколько признаков развития метаболического синдрома, такие как дислипидемия, повышенное содержание глюкозы в крови и увеличение массы тела (Пивоварова *и др.*, 2011). Основываясь на том, что повышение RBP4 наблюдается при хронических заболеваниях почек (Frey *et al.*, 2008) и может давать вклад в развитие инсулинорезистентности у крыс SHR со спонтанной гипертонией (Ou *et al.*, 2011), мы предполагаем, что повышенный уровень транскрипции гена *Rbp4* в корковом веществе почек крыс НИСАГ может способствовать развитию у них метаболического синдрома.

RetSat метаболизирует витамин А с образованием ретиноевой кислоты (Moise *et al.*, 2007), инактивация которой происходит с участием *Cyp26b1* (Ross & Zolfaghari, 2011). Повышенный уровень транскрипции генов *Retsat* и

Cyp26b1 в корковом веществе почек крыс НИСАГ, вероятно, направлен на поддержание необходимой концентрации тканевой ретиноевой кислоты.

Несколько генов, которые мы обсудили выше (*Ace*, *Glp1r*, *Hsd11b2* и *Ren*), участвуют не только в регуляции уровня гормонов, но также относятся к группе ‘regulation of BP’, т.е. ассоциированы и с регуляцией АД. Еще два гена в группе ‘regulation of BP’ (*Ephx2* и *Guca2b*) были ранее описаны как ключевые гены, вовлеченные в регуляцию АД у нескольких моделей крыс с программируемой гипертензией (Tain *et al.*, 2015b). В корковом веществе крыс НИСАГ уровень транскрипции генов *Ephx2* и *Guca2b* был повышен по сравнению с контрольными крысами. *Ephx2* кодирует sEH, которая метаболизирует EETs, обладающие антигипертензивными свойствами. EETs могут также оказывать противовоспалительное действие и защищать почечные сосуды от повреждения при развитии почечных и сердечно-сосудистых заболеваний (Imig, 2005; Jung *et al.*, 2005). sEH рассматривается как основной эффектор при развитии соль-чувствительной гипертензии (Imig, 2005) и гипертензии, индуцированной Ang II (Jung *et al.*, 2005). У нокаутных по гену *Guca2b* животных недостаток урогуанилина, кодируемого этим геном, приводит к значительному увеличению реабсорбции ионов Na⁺ и увеличению уровня АД (Lorenz *et al.*, 2003). Следовательно, мы можем предполагать, что повышенный уровень транскрипции гена *Ephx2* в корковом веществе почек крыс НИСАГ может оказывать прессорный эффект, и, наоборот, повышение уровня транскрипции гена *Guca2b*, может быть направлено на поддержание функции почек у крыс НИСАГ и снижение уровня АД.

Уровень транскрипции трех других генов, ассоциированных с регуляцией уровня АД (*Adra1b*, *P2rx4* и *Ppara*), был снижен в корковом веществе почек крыс НИСАГ. Известно, что alpha1B-адренорецепторы (кодируются геном *Adra1b*) вовлечены в процесс ремоделирования сосудов (Zhang *et al.*, 2004) и участвуют в процессе вазоконстрикции,

контролируемой почечными симпатическими нервами у крыс с почечной недостаточностью (Hye Khan *et al.*, 2008; Khan *et al.*, 2007).

PPAR α является ядерным транскрипционным фактором. Он вовлечен в регуляцию АД и реактивность сосудов у крыс SHR (Yousefipour & Newaz, 2014). Недостаток PPAR α усугубляет течение диабетической нефропатии, увеличивая формирование внеклеточного матрикса, воспалительных процессов, а также концентрации циркулирующих свободных жирных кислот и триглицеридов (Park *et al.*, 2006b). Агонисты PPAR-alpha и -gamma, наоборот, ослабляют проявления диабетического заболевания почек, что показано на модели мышей, нокаутных по гену аполипопротеина E (Calkin *et al.*, 2006).

Мыши P2rx4(-/-) характеризуются повышенным уровнем АД и сниженной концентрацией NO в моче. У таких мышей нарушен процесс ремоделирования сосудов и контроль тонуса сосудов, зависящий от почечного кровотока (Yamamoto *et al.*, 2006). Недостаток экспрессии P2X4R приводит к увеличению почечного фиброза (Kim *et al.*, 2014).

Таким образом, сниженный уровень транскрипции гена *Adralb* может быть адаптивным и защищать против чрезмерной активации симпатической нервной системы почек, а снижение уровня транскрипции генов *P2rx4* и *Ppara* может давать вклад в развитие почечной патологии у крыс НИСАГ.

В настоящей работе мы нашли многочисленные ДЭГ, ассоциированные с ответом на различные стимулы и стрессовые воздействия. Этот результат хорошо согласуется с ранее полученными данными о генетически детерминированной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпато-адреналовой систем у крыс линии НИСАГ (Markel *et al.*, 2007) и о том, что изменения функции почек у крыс НИСАГ в возрасте 6-и месяцев могут быть связаны с тем, что уровень экспрессии многих генов, изменен так, как если бы крысы находились под воздействием стресса (Redina *et al.*, 2015).

Ответ на стрессовые стимулы можно рассматривать как указание на имеющееся у крыс НИСАГ нарушение гомеостаза, что может приводить к развитию нейроэндокринных адаптаций. Развитие стрессового каскада изменений позволяет организму произвести необходимые физиологические и метаболические изменения для адаптации к нарушению гомеостаза (Miller & O'Callaghan, 2002). В данной работе проведение функциональной аннотации генов позволило идентифицировать ДЭГ, вовлеченные в гомеостатический процесс. Несколько ДЭГ в этой группе ассоциированы как с АГ, так и с заболеваниями почек. Это хорошо соответствует мнению о том, что эссенциальная гипертензия является синдромом нарушенного генетического гомеостаза (Neel *et al.*, 1998) и что гомеостатический процесс может быть нарушен у пациентов с хроническими заболеваниями почек (White, 2007).

Ранее при сравнительном исследовании гломерулярного аппарата почек крыс НИСАГ и Wistar в возрасте 6-и месяцев с помощью электронной микроскопии была показана гипертрофия почечных телец в гипертензивной почке, что сопровождалось множественными структурными изменениями, такими как изменения просветов капилляров, уплощение эпителия, гипертрофия подоцитов и уплощение их цитоподий, утолщение базальной мембраны, увеличение объема мезангия за счет пролиферации мезангиоцитов и увеличение числа интеркапиллярных отростков мезангиоцитов (Шмерлинг *и др.*, 2001). Комплекс этих признаков предполагает наличие нарушений в циркуляции крови в гломерулярных капиллярах и состояние функционального стресса подоцитов, направленное на компенсацию микроциркуляторных проблем. Изменения в базальных мембранах и мезангиальных клетках могут отражать повышение функциональной нагрузки на фильтрационный барьер и наличие первых стадий развития гломерулярного склероза (Шмерлинг *и др.*, 2001). В настоящей работе были использованы более молодые крысы (в возрасте 3-х месяцев), тем не менее, нами были найдены группы ДЭГ, ассоциированные с циркуляцией крови, почечной гипертензией и с развитием нефросклероза. Возможно, изменения в

уровне транскрипции этих генов могут лежать в основе нарушений микроциркуляции крови и структурных изменений, которые были описаны выше для более возрастной почки крыс НИСАГ.

Термины Gene Ontology, специфицирующие конкретные типы стресса, были ассоциированы с ответом на окислительный стресс, гипоксию и стресс, вызванный давлением жидкости на поверхность сосудов (fluid shear stress).

Окислительный стресс считается результатом дисбаланса, возникающего между концентрацией прооксидантов и антиоксидантов (Touyz, 2004). Некоторые гены, отнесенные к группе 'response to oxidative stress' имели сниженный уровень транскрипции в корковом веществе почки крыс НИСАГ, а некоторые, наоборот, повышенный уровень транскрипции. Некоторые из этих генов обсуждаются ниже.

Белок, кодируемый геном *Abcc2* участвует в контроле транспорта различных молекул через мембраны клеток, включая транспорт простагландина E2 (de Waart *et al.*, 2006), который может оказывать различное влияние на сегменты прегломерулярных сосудов и вазоконстрикторное действие на проксимальные артерии (van Rodijnen *et al.*, 2007). Показано, что отсутствие экспрессии *ABCC2* ассоциируется с увеличением окислительного стресса, который приводит к повреждению клеток почечных канальцев (Grisk *et al.*, 2009). Соответственно, снижение уровня экспрессии данного гена в корковом веществе почек крыс НИСАГ может способствовать увеличению уровня окислительного стресса и, возможно, дает вклад в развитие структурных повреждений почек.

Два других гена, ассоциированных с ответом на окислительный стресс (*Clu* и *Mmp9*), известны также как гены, связанные с развитием гипертонии и заболеваний почек. Увеличение экспрессии кластерина (кодируется геном *Clu*) ослабляет проявление почечного фиброза (Jung *et al.*, 2012), и, наоборот, снижение экспрессии кластерина ухудшает ишемия-реперфузионные повреждения почек (Zhou *et al.*, 2010). Повышенный уровень экспрессии *ММР9* может изменять компоненты гломерулярной базальной мембраны,

вызывая появление структурных изменений подоцитов (Lelongt *et al.*, 2001). MMP9 расщепляет подокаликсин, который связан с цитоскелетом и помогает в формировании и сохранении структуры подоцита, а также рассматривается как отрицательно заряженный барьер, препятствующий микроальбуминурии (Fernandez *et al.*, 2011). Потеря экспрессии MMP9 снижает атеросклеротические повреждения, а повышенный уровень MMP9, тестируемый в моче является маркером атеросклероза (Fitzsimmons *et al.*, 2007). Следовательно, мы можем предполагать, что снижение уровня транскрипции генов *Clu* и *Mmp9* в корковом веществе почек крыс НИСАГ может быть адаптивным и оказывать протективное действие.

Еще один ДЭГ (*Haol*), ассоциированный с ответом на окислительный стресс, кодирует фермент гликолатоксидазу, окисляющую гликолат до глиоксилата с образованием H_2O_2 . Соответственно, снижение уровня экспрессии *Haol* при окислительном стрессе препятствует образованию чрезмерных количеств H_2O_2 в условиях окислительного стресса (Recalcati *et al.*, 2003), что, вероятно, и происходит в корковом веществе почек крыс НИСАГ.

Альфа В-кристаллин, кодируемый геном *Cryab* является индуцируемым стрессом молекулярным шапероном. CRYAB стимулирует ангиогенез и препятствует апоптозу (Campbell-Lloyd *et al.*, 2013). Сниженный уровень транскрипции гена *Cryab* в корковом веществе почек крыс НИСАГ, возможно, способствует развитию повреждений почек, связанных с окислительным стрессом, и развитию гипертонии.

Известно, что хроническая гипертония развивается при условии, что возникают нарушения функции почек, которые сдвигают прессорный натрийурез так, что баланс ионов натрия может поддерживаться только при повышенном АД (Guyton, 1990a; Hall, 1994). Реабсорбция ионов натрия в канальцах почек зависит от активности транспортной системы ионов, которая модулируется нейроэндокринными, паракринными и физическими факторами (Strazzullo *et al.*, 2003). В нашей работе в корковом веществе почек

было найдено 32 ДЭГ, ассоциированных с функцией ионного транспорта. Изменения уровня их транскрипции позволяют предположить, что изменения в функционировании коркового вещества почек крыс НИСАГ могут быть связаны с различными механизмами осморегуляции. Этот результат хорошо согласуется с представлениями о том, что ионный транспорт является сложным процессом, регулирующим функции почек.

Анализ в базе данных KEGG позволил выявить ДЭГ, относящиеся к нескольким метаболическим процессам. Одна из наиболее статистически значимых групп ДЭГ была ассоциирована с протеолитическими каскадными системами комплемента и коагуляции ('complement and coagulation cascades'). Воспаление и коагуляция играют ключевую роль в патогенезе сосудистых заболеваний. Эти две системы тесно взаимодействуют между собой, так, что с одной стороны воспаление приводит к активации коагуляции, но с другой стороны, коагуляция также значительно влияет на активность воспалительных процессов (Levi *et al.*, 2004).

Ген (*Fga*), относящийся к этому метаболическому пути, вовлечен в агрегацию тромбоцитов и считается биомаркером острой почечной недостаточности (Hoffmann *et al.*, 2012). Его повышенный уровень транскрипции может способствовать увеличению коагуляции и оказывать негативный эффект на функцию почек крыс НИСАГ. Еще один ген (*Serpinc1*) участвует в негативной регуляции воспалительного ответа и лизисе фибрина. Недостаток *Serpinc1* ассоциирован с тенденцией к образованию тромбоза в почках (Yanada *et al.*, 2002). Соответственно, можно предполагать, что повышенный уровень его транскрипции в корковом веществе почек крыс НИСАГ может оказывать протективное действие на функцию почек.

Два других ДЭГ (*Klkb1* и *Vwf*), относящихся к метаболическому пути 'complement and coagulation cascades', ассоциированы как с гипертонией, так и с заболеваниями почек. Плазматический прекалликреин, кодируемый геном *Klkb1*, считается фактором риска развития гипертонии и нефропатии при диабете 1-ого типа. Его повышенный уровень был ассоциирован с

повышенным АД и позитивно коррелировал с количеством альбумина в моче (Jaffa *et al.*, 2003). Что касается гена *Vwf*, то в условиях иммобилизационного стресса наблюдали увеличение концентрации кодируемого им белка (von Willebrand factor), адренокортикотропного гормона и секреции кортикостерона (Jezova *et al.*, 2003). У крыс НИСАГ уровень транскрипции гена *Vwf* был увеличен, что позволяет рассматривать данный ген как один из генов, детерминирующих состояние физиологического стресса в корковом веществе почек крыс НИСАГ.

Несколько метаболических путей, отмеченных в настоящей работе, имели отношение к функции иммунной системы. Мы уже отмечали выше, что иммунная система играет важную роль при развитии гипертонии и что существуют взаимосвязи между симпатической нервной системой и иммунной системой (Fu, 1995; Purcell & Gattone, 1992), что в процессе развития гипертонии участвуют как врожденный, так и приобретенный иммунитет (Harrison *et al.*, 2010), и что молекулы главного комплекса гистосовместимости второго класса (МНС class II) являются ключевыми при активации аутоиммунных процессов (Nepom & Erlich, 1991). Показательно, что у экспериментальных животных с отсутствием адаптивного иммунитета и у мышей с иммунодефицитом индукция гипертонии Ang II, высоким содержанием соли в диете, а также инъекциями норадреналина, не приводила к развитию гипертонии (Trott & Harrison, 2014). Настоящая работа позволила выявить в корковом веществе почек несколько генов, относящихся к МНС class I и МНС class II, которые могут быть полезны для дальнейших исследований вклада иммунной системы в развитие гипертонии крыс НИСАГ.

Еще один метаболический путь, который хотелось бы обсудить – это метаболизм глутатиона. ДЭГ, относящиеся к этому метаболическому пути, не ассоциированы с гипертонией, тем не менее, они могут быть важны в развитии ряда патологий, наблюдаемых у крыс НИСАГ. Глутатион является важным внутриклеточным антиоксидантом, который осуществляет

защитную функцию клеток. Индукция окислительного стресса в результате снижения концентрации глутатиона вызывает развитие гипертонии у нормальных крыс (Vaziri *et al.*, 2000). В нашей работе было найдено несколько ДЭГ, вовлеченных в метаболизм глутатиона. GPx2 известен как ключевой фермент антиоксидантной системы клеток (Pigeolet & Remacle, 1991). Глутатион-S-трансферазы обеспечивают защиту клеток против токсических эффектов ряда факторов внешней среды и продуктов окислительного стресса путем конъюгации с глутатионом (Hayes *et al.*, 2005). Соответственно, мы можем предполагать, что снижение уровня транскрипции нескольких генов, кодирующих глутатион-S-трансферазы может ослаблять антиоксидантную защиту клеток и способствовать развитию патологических изменений в корковом веществе почек крыс НИСАГ, и, наоборот, повышенный уровень транскрипции гена *Gpx2* может оказывать протективное действие.

3.2.5. Сравнительный анализ транскриптомов мозгового вещества почек крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев

Проведение сравнительного анализа транскриптомов мозгового вещества почек крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев позволило определить 13646 экспрессирующихся генов, из которых 960 генов были определены как дифференциально экспрессирующиеся (см. сайт ISIAH rat DataBase, <http://icg.nsc.ru/isiah/category/rnaseq/>).

Гены, ассоциированные с гипертонией и с заболеваниями почек

Согласно аннотации генов в базе данных RGD, 58 ДЭГ, найденных при исследовании транскриптомов мозгового вещества почек крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев, ассоциированы с гипертонией (Таблица 30). Семь из них (*Agtr1a*, *Fnl*, *Gjal*, *Lama2*, *Mmp2*, *Mmp9*, *Nos3*) ассоциированы с почечной гипертонией. Функциональная аннотация генов в базе данных DAVID выявила дополнительно 4 гена (*Colla2*, *Guca2b*, *P2rx4*, *Pcsk5*), участвующих в регуляции уровня АД. Для большинства (67.2%) ДЭГ, ассоциированных с гипертонией, уровень транскрипции был снижен у гипертензивных крыс.

Примерно половина ДЭГ, ассоциированных с гипертонией, ассоциированы также с развитием диабетической нефропатии и инсулинорезистентностью, а два гена - с развитием нефросклероза (Таблица 30). Многие гены, перечисленные в Таблице 30, ассоциированы также с заболеваниями иммунной системы.

Полный список из 76 ДЭГ, ассоциированных с заболеваниями почек, такими как почечная недостаточность, нефросклероз, диабетическая нефропатия и фиброз почек, представлен в Таблице 31.

Таблица 30. Гены, дифференциально экспрессирующиеся в мозговом веществе почек крыс НИСАГ и WAG и ассоциированные с АГ и регуляцией уровня АД

Символ гена	ID гена	Название	log2 fold_change НИСАГ/WAG	q_value
Rat Genome Database				
<i>Acsm3</i> §	24763	acyl-CoA synthetase medium-chain family member 3	3.40	1.63E-03
<i>Adipoq</i> ^Δ §	246253	adiponectin, C1Q and collagen domain containing	1.17	1.63E-03
<i>Adra1b</i> ^Δ	24173	adrenoceptor alpha 1B	-1.31	1.63E-03
<i>Adra2a</i>	25083	adrenoceptor alpha 2A	-1.15	1.63E-03
<i>Agtr1a</i> * ^Δ §	24180	angiotensin II receptor, type 1A	-0.47	4.06E-02
<i>Alas1</i>	65155	aminolevulinate, delta-, synthase 1	0.74	1.63E-03
<i>Angpt2</i> §	89805	angiopoietin 2	-0.79	1.63E-03
<i>Aqp2</i> [©]	25386	aquaporin 2 (collecting duct)	-0.47	5.00E-02
<i>Aqp4</i> §	25293	aquaporin 4	-0.59	1.13E-02
<i>Clu</i> [©] §	24854	clusterin, transcript variant X1	-0.80	1.63E-03
<i>Cnr1</i> ^Δ	25248	cannabinoid receptor 1 (brain)	-0.58	2.64E-02
<i>Comt</i>	24267	catechol-O-methyltransferase	-0.67	1.63E-03
<i>Corin</i>	289596	corin, serine peptidase	-1.04	4.11E-03
<i>Cst3</i> ^Δ §	25307	cystatin C	-0.50	2.22E-02
<i>Cyp1a1</i> §	24296	cytochrome P450, family 1, subfamily a, polypeptide 1	-0.51	4.91E-02
<i>Cyp4f1</i>	56266	cytochrome P450, family 4, subfamily f, polypeptide 1	0.60	1.63E-03
<i>Dio2</i> ^Δ	65162	deiodinase, iodothyronine, type II	-2.56	9.35E-03
<i>Dusp1</i> §	114856	dual specificity phosphatase 1	-0.71	1.63E-03
<i>Ebag9</i>	299864	estrogen receptor binding site associated, antigen, 9	0.49	2.44E-02

<i>Emilin1</i>	298845	elastin microfibril interfacier 1	-0.65	1.63E-03
<i>Ephx1</i> §	25315	epoxide hydrolase 1, microsomal (xenobiotic)	0.70	1.63E-03
<i>Ephx2</i> ^Δ ©	65030	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic	4.52	1.63E-03
<i>F2</i> © §	29251	coagulation factor II	-0.93	1.63E-03
<i>Fbn1</i> ©	83727	fibrillin 1, transcript variant X1	-0.61	2.94E-03
<i>Fn1</i> * ©§	25661	fibronectin 1	-0.98	1.63E-03
<i>Gja1</i> * §	24392	gap junction protein, alpha 1	0.99	1.63E-03
<i>Gstm2</i>	24424	glutathione S-transferase mu 2	-0.76	1.63E-03
<i>Gstp1</i> §	24426	glutathione S-transferase pi 1	0.53	1.64E-02
<i>Hgf</i> ^Δ ©§	24446	hepatocyte growth factor	-0.77	1.63E-03
<i>Hsd17b4</i> §	79244	hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 4	0.52	2.08E-02
<i>Igf1</i> ©§	24482	insulin-like growth factor 1	-0.75	2.94E-03
<i>Itgav</i> Δ	296456	integrin, alpha V	-0.60	1.63E-03
<i>Lama2</i> *	309368	laminin, alpha 2	-0.58	5.24E-03
<i>Lox</i>	24914	lysyl oxidase	-0.81	4.87E-02
<i>Mif</i> ^Δ §	81683	macrophage migration inhibitory factor (glycosylation-inhibiting factor)	0.55	8.43E-03
<i>Mmp2</i> * §	81686	matrix metallopeptidase 2	-0.54	3.96E-02
<i>Mmp9</i> * ©§	81687	matrix metallopeptidase 9	-2.00	1.63E-03
<i>Mthfr</i> [#] ©§	362657	methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H)	0.49	1.87E-02
<i>Nos3</i> * Δ©§	24600	nitric oxide synthase 3, endothelial cell	-0.55	3.78E-02
<i>Nox4</i> ©	85431	NADPH oxidase 4	0.50	2.36E-02
<i>Pappa</i>	313262	pregnancy-associated plasma protein A	-0.68	2.94E-03
<i>Pecam1</i> ©§	29583	platelet/endothelial cell adhesion molecule 1	-0.45	4.00E-02
<i>Ptgds</i> [#] Δ©	25526	prostaglandin D2 synthase (brain)	-0.78	1.63E-03
<i>Ptk2b</i> Δ §	50646	protein tyrosine kinase 2 beta	-0.79	1.63E-03
<i>Retn</i> Δ©§	246250	resistin	expression detected only in ISIAH rats	1.63E-03
<i>Rnpep</i>	81761	arginyl aminopeptidase (aminopeptidase B)	-0.47	2.91E-02
<i>RT1-Bb</i> §	309622	RT1 class II, locus Bb	-1.26	1.63E-03
<i>Serpine2</i>	29366	serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 2	-0.55	9.35E-03
<i>Slc26a4</i>	29440	solute carrier family 26 (anion exchanger), member 4	0.59	2.94E-03

<i>Slc2a4</i> ^Δ	25139	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 4	-0.76	1.63E-03
<i>Slc5a2</i>	64522	solute carrier family 5 (sodium/glucose cotransporter), member 2	0.64	1.23E-02
<i>Slc6a19</i>	664630	solute carrier family 6 (neutral amino acid transporter), member 19	0.48	2.86E-02
<i>Slc8a1</i>	29715	solute carrier family 8 (sodium/calcium exchanger), member 1	0.53	1.70E-02
<i>Slc9a3r2</i>	116501	solute carrier family 9, subfamily A (NHE3, cation proton antiporter 3), member 3 regulator 2	-0.49	3.25E-02
<i>Sod3</i> ^{Δ©}	25352	superoxide dismutase 3, extracellular	0.56	7.35E-03
<i>Tacr3</i>	24808	tachykinin receptor 3	-1.22	3.59E-02
<i>Tf</i> ^{Δ© §}	24825	transferrin	-1.43	1.63E-03
<i>Vcam1</i> ^{Δ©§}	25361	vascular cell adhesion molecule 1	-0.86	1.63E-03
DAVID				
<i>Colla2</i> [§]	84352	collagen, type I, alpha 2	-0.53	1.55E-02
<i>Guca2b</i>	64055	guanylate cyclase activator 2B	2.03	1.04E-02
<i>P2rx4</i>	29659	purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel 4	-1.41	1.63E-03
<i>Pcsk5</i>	116548	proprotein convertase subtilisin/kexin type 5	0.73	1.63E-03

Гены, ассоциированные с: * - почечной гипертензией; # - нефросклерозом; Δ - инсулинорезистентностью; © - диабетической нефропатией; § - заболеваниями иммунной системы.

DAVID - Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (<http://david.abcc.ncifcrf.gov/>).

Таблица 31. Гены, дифференциально экспрессирующиеся в мозговом веществе почек крыс НИСАГ и WAG и ассоциированные с заболеваниями почек

Символ гена	ID гена	Название	log2 fold_change НИСАГ/WAG	q_value
<i>Acsm3</i>	24763	acyl-CoA synthetase medium-chain family member 3	3.40	1.63E-03
<i>Adipoq</i> ^Δ ⊙	246253	adiponectin, C1Q and collagen domain containing	1.17	1.63E-03
<i>Agtr1a</i> [*] Δ⊙	24180	angiotensin II receptor, type 1a	-0.47	4.06E-02
<i>Ak4</i> ^Δ	29223	adenylate kinase 4	0.63	7.35E-03
<i>Alpl</i>	25586	alkaline phosphatase, liver/bone/kidney	0.53	1.23E-02
<i>Amacr</i>	25284	alpha-methylacyl-CoA racemase	0.50	2.01E-02
<i>Angpt2</i> [*]	89805	angiopoietin 2	-0.79	1.63E-03
<i>Anxa2</i>	56611	annexin A2	-0.45	4.30E-02
<i>ApoH</i> [⊙]	287774	apolipoprotein H (beta-2-glycoprotein I)	-1.52	1.63E-03
<i>Aqp2</i> [⊙]	25386	aquaporin 2 (collecting duct)	-0.47	5.00E-02
<i>Baat</i>	29725	bile acid CoA: amino acid N-acyltransferase (glycine N-choloyltransferase)	0.78	1.94E-02
<i>Car2</i>	54231	carbonic anhydrase 2	0.53	8.43E-03
<i>Cftr</i>	24255	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	-1.22	1.63E-03
<i>Cldn19</i>	298487	claudin 19	-0.53	3.32E-02
<i>Clu</i> [*] Δ⊙	24854	clusterin	-0.80	1.63E-03
<i>Col3a1</i> [*] Δ	84032	collagen, type III, alpha 1	-0.64	1.63E-03
<i>Col4a5</i>	363457	collagen, type IV, alpha 5	-0.45	3.78E-02
<i>Comt</i>	24267	catechol-O-methyltransferase	-0.67	1.63E-03
<i>Csflr</i> ^Δ ⊙	307403	colony stimulating factor 1 receptor	-0.73	1.63E-03
<i>Cst3</i> [⊙]	25307	cystatin C	-0.50	2.22E-02
<i>Cubn</i> [⊙]	80848	cubilin (intrinsic factor-cobalamin receptor)	0.68	1.63E-03
<i>Cyp1a1</i> ^Δ	24296	cytochrome P450, family 1, subfamily a, polypeptide 1	-0.51	4.91E-02
<i>Cyp4a3</i>	298423	cytochrome P450, family 4, subfamily a, polypeptide 3	0.52	7.35E-03
<i>Dusp1</i>	114856	dual specificity phosphatase 1	-0.71	1.63E-03
<i>Ebag9</i>	299864	estrogen receptor binding site associated, antigen, 9	0.49	2.44E-02
<i>Ephx2</i> ^Δ ⊙	65030	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic	4.52	1.63E-03
<i>F2</i> ^Δ ⊙	29251	coagulation factor II	-0.93	1.63E-03

<i>Fbn1</i> * [©]	83727	fibrillin 1	-0.61	2.94E-03
<i>Fga</i> ^Δ	361969	fibrinogen alpha chain	0.85	1.63E-03
<i>Fhit</i>	60398	fragile histidine triad	1.58	1.63E-03
<i>Fmod</i> [©]	64507	fibromodulin	-1.09	1.63E-03
<i>Fn1</i> * ^{Δ©}	25661	fibronectin 1	-0.98	1.63E-03
<i>Gatm</i> ^Δ	81660	glycine amidinotransferase (L-arginine:glycine amidinotransferase)	0.86	1.63E-03
<i>Gjal</i>	24392	gap junction protein, alpha 1	0.99	1.63E-03
<i>Gpc1</i>	58920	glypican 1	-0.72	1.63E-03
<i>Gstp1</i> ^Δ	24426	glutathione S-transferase pi 1	0.53	1.64E-02
<i>Gtpbp4</i> ^Δ	114300	GTP binding protein 4	3.01	1.63E-03
<i>Hao1</i>	311446	hydroxyacid oxidase (glycolate oxidase) 1	-1.60	1.63E-03
<i>Hgf</i> [©]	24446	hepatocyte growth factor	-0.77	1.63E-03
<i>Igf1</i> [©]	24482	insulin-like growth factor 1	-0.75	2.94E-03
<i>Igfbp1</i> [©]	25685	insulin-like growth factor binding protein 1	1.26	1.63E-03
<i>Il4r</i>	25084	interleukin 4 receptor	0.64	1.63E-03
<i>Lama2</i>	309368	laminin, alpha 2	-0.58	5.24E-03
<i>Lgals1</i>	56646	lectin, galactoside-binding, soluble, 1	0.88	1.63E-03
<i>Lrp1</i> *	299858	low density lipoprotein receptor-related protein 1	-0.53	1.39E-02
<i>Lrp5</i>	293649	low density lipoprotein receptor-related protein 5	-0.47	2.44E-02
<i>Ltbp1</i>	59107	latent transforming growth factor beta binding protein 1	-0.57	4.11E-03
<i>Mif</i>	81683	macrophage migration inhibitory factor (glycosylation-inhibiting factor)	0.55	8.43E-03
<i>Mme</i>	24590	membrane metallo-endopeptidase	1.35	1.63E-03
<i>Mmp2</i> * ^Δ	81686	matrix metalloproteinase 2	-0.54	3.96E-02
<i>Mmp9</i> * [©]	81687	matrix metalloproteinase 9	-2.00	1.63E-03
<i>Mok</i>	362787	MOK protein kinase	-0.93	2.22E-02
<i>Mthfr</i> ^{#Δ©}	362657	methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H)	0.49	1.87E-02
<i>Nos3</i> ^{Δ©}	24600	nitric oxide synthase 3, endothelial cell	-0.55	3.78E-02
<i>Nox4</i> [©]	85431	NADPH oxidase 4	0.50	2.36E-02
<i>Nphs2</i> *	170672	nephrosis 2, idiopathic, steroid-resistant	0.57	1.39E-02
<i>Pecam1</i> [©]	29583	platelet/endothelial cell adhesion molecule 1	-0.45	4.00E-02

<i>Pla2g4a</i>	24653	phospholipase A2, group IVA (cytosolic, calcium-dependent)	-0.69	2.94E-03
<i>Ptgds</i> [#] ©	25526	prostaglandin D2 synthase (brain)	-0.78	1.63E-03
<i>Ptk2b</i>	50646	protein tyrosine kinase 2 beta	-0.79	1.63E-03
<i>Rap1gap</i> *	313644	Rap1 GTPase-activating protein	-0.60	1.63E-03
<i>Retn</i> ^Δ ©	246250	resistin	expression was detected only in ISIAH rats	1.63E-03
<i>RT1-Bb</i>	309622	RT1 class II, locus Bb	-1.26	1.63E-03
<i>Serpinf1</i> [©]	287526	serpin peptidase inhibitor, clade F (alpha-2 antiplasmin, pigment epithelium derived factor), member 1	-2.10	1.63E-03
<i>Serpinc1</i>	295703	serpin peptidase inhibitor, clade G (C1 inhibitor), member 1	0.56	5.24E-03
<i>Sfrp1</i>	84402	secreted frizzled-related protein 1	-0.61	5.24E-03
<i>Slc17a2</i>	306950	solute carrier family 17, member 2	0.59	2.91E-02
<i>Slc19a3</i> ^Δ	316559	solute carrier family 19 (thiamine transporter), member 3	1.00	1.63E-03
<i>Slc5a2</i>	64522	solute carrier family 5 (sodium/glucose cotransporter), member 2	0.64	1.23E-02
<i>Slc6a19</i>	664630	solute carrier family 6 (neutral amino acid transporter), member 19	0.48	2.86E-02
<i>Slit2</i>	360272	slit homolog 2 (Drosophila)	0.45	4.72E-02
<i>Sod3</i> [©]	25352	superoxide dismutase 3, extracellular	0.56	7.35E-03
<i>Tf</i> [©]	24825	transferrin	-1.43	1.63E-03
<i>Timp2</i> [©]	29543	TIMP metalloproteinase inhibitor 2	-0.52	1.23E-02
<i>Vcam1</i> ^Δ ©	25361	vascular cell adhesion molecule 1	-0.86	1.63E-03
<i>Vtn</i> [©]	29169	vitronectin	-1.18	1.23E-02

Гены, ассоциированные с: *- фиброзом почек; # - нефросклерозом; Δ - почечной недостаточностью; © - диабетической нефропатией;

Гены, кодирующие транскрипционные факторы

В настоящей работе было найдено 59 ДЭГ, кодирующих транскрипционные факторы (Таблица 32). Ни один из этих ДЭГ к настоящему времени не ассоциирован с АГ или с заболеваниями почек.

Таблица 32. Гены, дифференциально экспрессирующиеся в мозговом веществе почек крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев и кодирующие транскрипционные факторы

Символ гена	ID гена	Название	log2 fold_change НИСАГ/WAG	q_value
<i>Alx1</i>	25401	ALX homeobox 1	-1.13	1.63E-03
<i>Arntl</i>	29657	aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like	-1.01	6.35E-03
<i>Bcl6</i>	303836	B-cell CLL/lymphoma 6	-2.02	1.63E-03
<i>Bcl6b</i>	360551	B-cell CLL/lymphoma 6, member B	-0.80	1.63E-03
<i>Bhlhe22</i>	365748	basic helix-loop-helix family, member e22	-1.08	4.44E-02
<i>Bnc2</i>	298189	basonuclin 2	0.61	9.35E-03
<i>Btbd11</i>	314675	BTB (POZ) domain containing 11	-0.65	4.38E-02
<i>Ccrn4l</i>	310395	CCR4 carbon catabolite repression 4-like (S, cerevisiae)	0.64	1.63E-03
<i>Cebpd</i>	25695	CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), delta	-0.83	4.96E-02
<i>Dab2</i>	79128	disabled 2, mitogen-responsive phosphoprotein	0.49	3.04E-02
<i>Dmrt2</i>	309430	doublesex and mab-3 related transcription factor 2	-0.55	3.96E-02
<i>Esrrb</i>	299210	estrogen-related receptor beta	-0.58	1.70E-02
<i>Etv5</i>	303828	ets variant 5	-0.70	1.63E-03
<i>Fhl1</i>	25177	four and a half LIM domains 1	1.09	1.63E-03
<i>Gcfc2</i>	312474	GC-rich sequence DNA-binding factor 2	-0.61	2.86E-02
<i>Gne</i>	114711	glucosamine (UDP-N-acetyl)-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase	-0.51	4.30E-02
<i>Grhl1</i>	313993	grainyhead-like 1 (Drosophila)	1.91	1.63E-03
<i>Hand2</i>	64637	heart and neural crest derivatives expressed 2	expression detected only in ISIAH rats	2.56E-02
<i>Hes6</i>	316626	hes family bHLH transcription factor 6	-0.72	1.63E-03
<i>Id3</i>	25585	inhibitor of DNA binding 3	-0.50	3.32E-02
<i>Id4</i>	291023	inhibitor of DNA binding 4	0.47	4.44E-02
<i>Ilf2</i>	310612	interleukin enhancer binding factor 2	-0.46	4.25E-02
<i>Irf7</i>	293624	interferon regulatory factor 7	0.59	2.44E-02

<i>Irf8</i>	292060	interferon regulatory factor 8	-0.58	3.19E-02
<i>Khdrbs3</i>	64015	KH domain containing, RNA binding, signal transduction associated 3	-1.23	1.63E-03
<i>Lmo2</i>	362176	LIM domain only 2	-0.79	2.94E-03
<i>Map2</i>	25595	microtubule-associated protein 2	-1.44	1.63E-03
<i>Mcm7</i>	288532	minichromosome maintenance complex component 7	0.61	8.43E-03
<i>Mef2c</i>	499497	myocyte enhancer factor 2C	-0.59	1.79E-02
<i>Mybl1</i>	297783	myeloblastosis oncogene-like 1	-0.56	4.11E-03
<i>Nfkbil1</i>	361794	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor-like 1	0.98	1.63E-03
<i>Notch3</i>	56761	notch 3	-0.50	2.86E-02
<i>Npas2</i>	316351	neuronal PAS domain protein 2	-0.90	4.38E-02
<i>Nr2f1</i>	81808	nuclear receptor subfamily 2, group F, member 1	-1.31	1.63E-03
<i>Nrip3</i>	361625	nuclear receptor interacting protein 3	-0.83	1.63E-03
<i>Osr1</i>	298878	odd-skipped related transcription factor 1	-1.29	2.15E-02
<i>Osr2</i>	315039	odd-skipped related transcription factor 2	1.17	1.63E-03
<i>P8</i>	113900	nuclear proten 1	-0.95	1.63E-03
<i>Patz1</i>	305471	POZ (BTB) and AT hook containing zinc finger 1	0.57	1.23E-02
<i>Paxbp1</i>	681004	PAX3 and PAX7 binding protein 1	-0.53	1.94E-02
<i>Pou2af1</i>	690528	POU class 2 associating factor 1	1.19	4.34E-02
<i>Prdm6</i>	307305	PR domain containing 6	1.50	1.63E-03
<i>Prox1</i>	305066	prospero homeobox 1	-1.06	1.63E-03
<i>Sim1</i>	309888	single-minded family bHLH transcription factor 1	-0.50	2.08E-02
<i>Smarcd3</i>	296732	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily d, member 3	-0.58	2.08E-02
<i>Spry4</i>	291610	sprouty homolog 4 (Drosophila)	-0.61	9.35E-03
<i>Stat5a</i>	24918	signal transducer and activator of transcription 5A	0.63	1.47E-02
<i>Tcerg1l</i>	361669	transcription elongation regulator 1-like	4.09	1.63E-03
<i>Tcf21</i>	252856	transcription factor 21	-0.48	4.38E-02
<i>Tcf4</i>	84382	transcription factor 4	-0.66	5.24E-03

<i>Tle2</i>	299636	transducin-like enhancer of split 2 (E(sp1) homolog, Drosophila)	-0.61	1.04E-02
<i>Zbtb16</i>	353227	zinc finger and BTB domain containing 16	-1.11	1.63E-03
<i>Zdhhc2</i>	246326	zinc finger, DHHC-type containing 2	0.75	5.24E-03
<i>Zfhx2</i>	305888	zinc finger homeobox 2	-0.88	4.11E-03
<i>Zfp189</i>	313219	zinc finger protein 189	-0.62	2.97E-02
<i>Zfp354a</i>	24522	zinc finger protein 354A	0.58	7.35E-03
<i>Zfp449</i>	684901	zinc finger protein 449	-0.71	4.30E-02
<i>Zfp710</i>	293044	zinc finger protein 710	-0.76	1.63E-03
<i>Zfp958</i>	100302405	zinc finger protein 958	-0.64	2.91E-02

Функциональная аннотация ДЭГ

Функциональная аннотация ДЭГ в базе данных DAVID, позволила выявить группы генов, описываемых терминами биологических процессов Gene Ontology. Основные из этих групп генов, характеризующихся терминами, которые могут иметь отношение к развитию стресс-чувствительной АГ, а также подгруппы, специфицирующие основные биологические процессы, представлены на Рисунке 43. Гены, относящиеся к этим группам и подгруппам, даны в Приложении, Таблице П.6.

Наиболее достоверно обогащенными были термины, относящиеся к окислительно-восстановительным реакциям, ответу на внешний стимул, метаболизму липидов (Приложение, Таблица П.6). Кроме этого, различия в функционировании мозгового вещества почек у крыс НИСАГ и WAG могут быть результатом изменения уровня транскрипции многих генов, участвующих в ответе на гормональный стимул, в том числе в ответ на воздействие стероидных гормонов, включая глюкокортикоиды (Рисунок 43). Многочисленные ДЭГ связаны с транспортом, включая ионный транспорт, в том числе транспорт ионов натрия, транспорт воды, глюкозы, липидов и регуляцией транспорта. Многие ДЭГ, ассоциированные с транспортом, также имеют отношение к гомеостатическим процессам, включая процессы, связанные с деполяризацией мембран. Были найдены и группы генов,

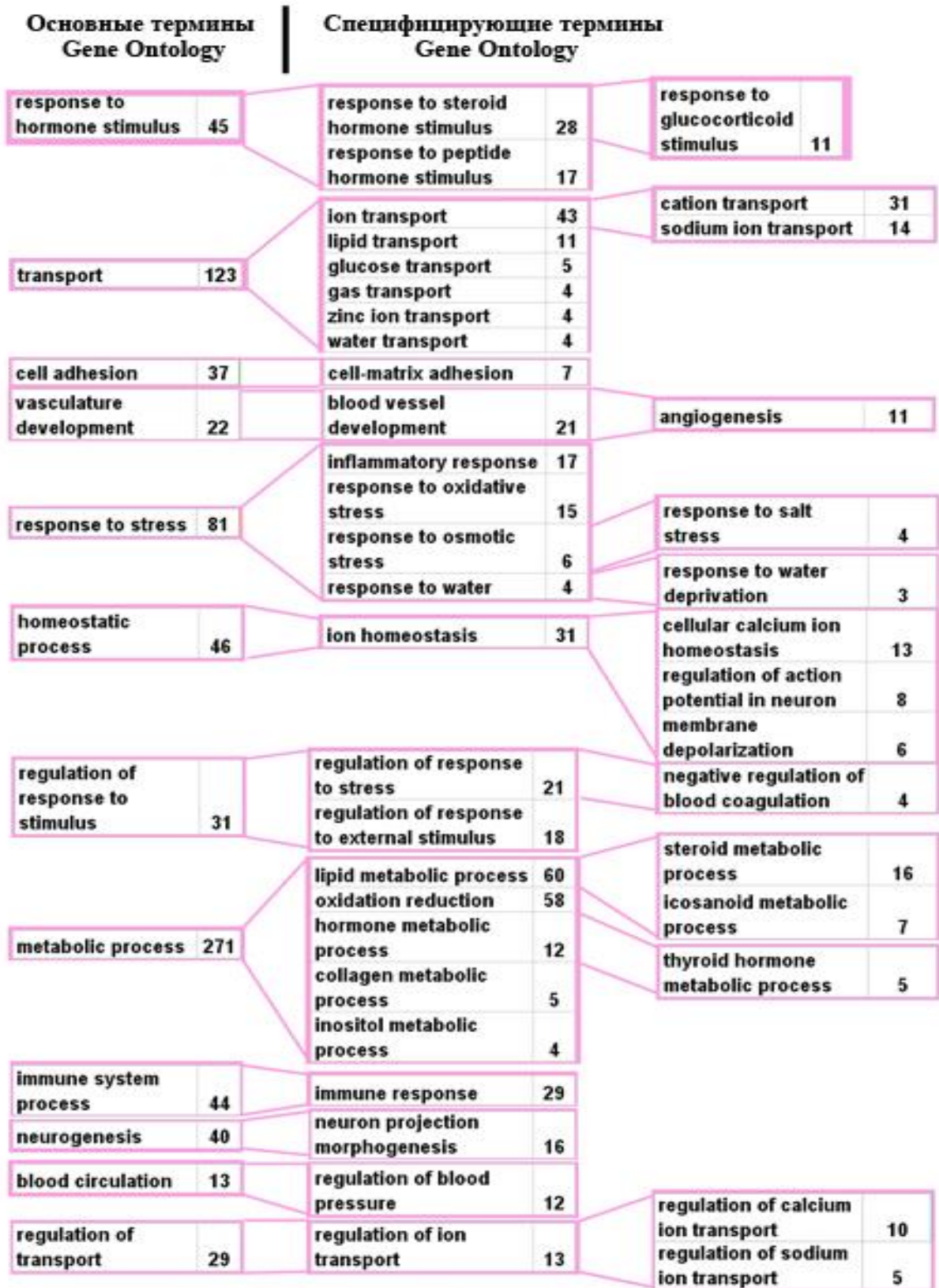


Рисунок 43. Основные группы ДЭГ мозгового вещества почек, описанные терминами Gene Ontology, относящимися к биологическим процессам, которые могут быть ассоциированы с развитием гипертонии у крыс НИСАГ, и подгруппы, описывающие специфичность основных процессов. Цифры указывают число генов в группе.

контролирующих уровень АД. К ним относились ДЭГ, ассоциированные с циркуляцией крови и регуляцией процессов коагуляции.

Две большие группы ДЭГ были ассоциированы с ответом на стресс и регуляцией ответа на стресс. Как можно видеть из Рисунка 43, в группу «ответ на стресс» входили гены, ассоциированные с окислительным и осмотическим стрессом.

Среди других процессов, которые могут давать вклад в развитие гипертонии у крыс НИСАГ, были процессы, связанные с нейрогенезом, регуляцией потенциала действия нейронов, ангиогенезом, регуляцией дифференцировки гладкомышечных клеток, клеточной адгезией и ее регуляцией. Функциональная аннотация ДЭГ подчеркнула важную роль иммунных процессов и их регуляции. На это же указывают и результаты анализа ДЭГ в базе данных KEGG (Таблица 33). Из 16-и метаболических путей, которые были определены, как наиболее значимо измененные, несколько имели отношение к функции иммунной системы. Почти все метаболические пути, представленные в Таблице 33, включали в себя ДЭГ, ассоциированные с гипертонией, и во всех из них были найдены ДЭГ, ассоциированные с заболеваниями почек.

Таблица 33. Метаболические пути и относящиеся к ним гены, дифференциально экспрессирующиеся в мозговом веществе почек крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев

Символ гена	ID гена	log2 fold_change НИСАГ/WAG	Название
Cell adhesion molecules (CAMs) p=8.19E-06			
<i>Cadm1</i>	363058	-0.68	cell adhesion molecule 1
<i>Cadm3</i>	360882	-1.46	cell adhesion molecule 3
<i>Cd276</i>	315716	-0.56	Cd276 molecule
<i>Cd4</i>	24932	-0.77	Cd4 molecule
<i>Cldn19</i> [#]	298487	-0.53	claudin 19
<i>Cldn6</i>	287098	-2.03	claudin 6
<i>Cntn1</i>	117258	-2.10	contactin 1
<i>Esam</i>	300519	-0.48	endothelial cell adhesion molecule
<i>Itgav</i> [*]	296456	-0.60	integrin, alpha V
<i>Ncam1</i>	24586	-0.87	neural cell adhesion molecule 16
<i>Pecam1</i> ^{*#}	29583	-0.45	platelet/endothelial cell adhesion molecule 1

<i>RT1-A1</i>	24973	1.19	RT1 class Ia, locus A1
<i>RT1-A2</i>	24974	-2.08	RT1 class Ia, locus A2
<i>RT1-Bb*#</i>	309622	-1.26	RT1 class II, locus Bb
<i>RT1-CE1</i>	309603	1.37	RT1 class I, locus1
<i>RT1-CE13</i>	414790	-1.41	RT1 class I, locus CE13
<i>RT1-CE4</i>	414783	-1.49	RT1 class I, locus CE4
<i>RT1-CE7</i>	368153	-0.66	RT1 class I, locus CE7
<i>RT1-DOb</i>	365542	1.55	RT1 class II, locus DOb
<i>RT1-N3</i>	24750	-0.69	RT1 class Ib, locus N3
<i>RT1-S3</i>	294228	-0.96	RT1 class Ib, locus S3
<i>Spn</i>	24796	0.57	sialophorin
<i>Vcam1*#</i>	25361	-0.86	vascular cell adhesion molecule 1
Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450 p=1.24E-04			
<i>Adhl</i>	24172	0.77	alcohol dehydrogenase 1 (class I)
<i>Cyp1a1*#</i>	24296	-0.51	cytochrome P450, family 1, subfamily a, polypeptide 1
<i>Cyp2e1</i>	25086	0.79	cytochrome P450, family 2, subfamily e, polypeptide 1
<i>Cyp2s1</i>	308445	0.94	cytochrome P450, family 2, subfamily s, polypeptide 1
<i>Ephx1*</i>	25315	0.70	epoxide hydrolase 1, microsomal (xenobiotic)
<i>Gstm2*</i>	24424	-0.76	glutathione S-transferase mu 2
<i>Gstm4</i>	499689	-1.13	glutathione S-transferase mu 4
<i>Gsto1</i>	114846	0.60	glutathione S-transferase omega 1
<i>Gstp1*#</i>	24426	0.53	glutathione S-transferase pi 1
<i>Gstt2</i>	29487	-0.46	glutathione S-transferase, theta 2
<i>LOC501110</i>	501110	-4.59	similar to Glutathione S-transferase A1 (GTH1) (HA subunit 1) (GST-epsilon) (GSTA1-1) (GST class-alpha)
<i>Ugt1a1</i>	24861	0.66	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1
Type I diabetes mellitus p=2.28E-03			
<i>Ptprn</i>	116660	0.79	protein tyrosine phosphatase, receptor type, N
<i>RT1-A1</i>	24973	1.19	RT1 class Ia, locus A1
<i>RT1-A2</i>	24974	-2.08	RT1 class Ia, locus A2
<i>RT1-Bb*#</i>	309622	-1.26	RT1 class II, locus Bb
<i>RT1-CE1</i>	309603	1.37	RT1 class I, locus1
<i>RT1-CE13</i>	414790	-1.41	RT1 class I, locus CE13
<i>RT1-CE4</i>	414783	-1.49	RT1 class I, locus CE4
<i>RT1-CE7</i>	368153	-0.66	RT1 class I, locus CE7
<i>RT1-DOb</i>	365542	1.55	RT1 class II, locus DOb
<i>RT1-N3</i>	24750	-0.69	RT1 class Ib, locus N3
<i>RT1-S3</i>	294228	-0.96	RT1 class Ib, locus S3

Drug metabolism p=2.39E-03			
<i>Adh1</i>	24172	0.77	alcohol dehydrogenase 1 (class I)
<i>Aox1</i>	54349	-1.73	aldehyde oxidase 1
<i>Cyp2e1</i>	25086	0.79	cytochrome P450, family 2, subfamily e, polypeptide 1
<i>Gstm2*</i>	24424	-0.76	glutathione S-transferase mu 2
<i>Gstm4</i>	499689	-1.13	glutathione S-transferase mu 4
<i>Gsto1</i>	114846	0.60	glutathione S-transferase omega 1
<i>Gstp1*#</i>	24426	0.53	glutathione S-transferase pi 1
<i>Gstt2</i>	29487	-0.46	glutathione S-transferase, theta 2
<i>LOC501110</i>	501110	-4.59	similar to Glutathione S-transferase A1 (GTH1) (HA subunit 1) (GST-epsilon) (GSTA1-1) (GST class-alpha)
<i>Maob</i>	25750	0.67	monoamine oxidase B
<i>Ugt1a1</i>	24861	0.66	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1
Autoimmune thyroid disease p=2.57E-03			
<i>RT1-A1</i>	24973	1.19	RT1 class Ia, locus A1
<i>RT1-A2</i>	24974	-2.08	RT1 class Ia, locus A2
<i>RT1-Bb*#</i>	309622	-1.26	RT1 class II, locus Bb
<i>RT1-CE1</i>	309603	1.37	RT1 class I, locus1
<i>RT1-CE13</i>	414790	-1.41	RT1 class I, locus CE13
<i>RT1-CE4</i>	414783	-1.49	RT1 class I, locus CE4
<i>RT1-CE7</i>	368153	-0.66	RT1 class I, locus CE7
<i>RT1-DOb</i>	365542	1.55	RT1 class II, locus DOb
<i>RT1-N3</i>	24750	-0.69	RT1 class Ib, locus N3
<i>RT1-S3</i>	294228	-0.96	RT1 class Ib, locus S3
<i>Tshr</i>	25360	-0.72	thyroid stimulating hormone receptor
Arginine and proline metabolism p=3.81E-03			
<i>Agmat</i>	298607	0.67	agmatine ureohydrolase (agmatinase)
<i>Ass1</i>	25698	0.59	argininosuccinate synthase 1
<i>Gatm#</i>	81660	0.86	glycine amidinotransferase (L-arginine:glycine amidinotransferase)
<i>Glud1</i>	24399	0.57	glutamate dehydrogenase 1
<i>Maob</i>	25750	0.67	monoamine oxidase B
<i>Nos3*#</i>	24600	-0.55	nitric oxide synthase 3, endothelial cell
<i>Oat</i>	64313	0.91	ornithine aminotransferase
<i>Odc1</i>	24609	0.75	ornithine decarboxylase 1
<i>P4ha2</i>	360526	0.81	prolyl 4-hydroxylase, alpha polypeptide II
Nitrogen metabolism p=4.36E-03			
<i>Car2#</i>	54231	0.53	carbonic anhydrase 2
<i>Car3</i>	54232	5.54	carbonic anhydrase 3
<i>Car5a</i>	54233	-3.74	carbonic anhydrase 5a, mitochondrial
<i>Car5b</i>	302669	0.59	carbonic anhydrase 5b, mitochondrial
<i>Car7</i>	291819	1.09	carbonic anhydrase 7

<i>Glud1</i>	24399	0.57	glutamate dehydrogenase 1
Primary bile acid biosynthesis p=4.95E-03			
<i>Amacr[#]</i>	25284	0.50	alpha-methylacyl-CoA racemase
<i>Baat[#]</i>	29725	0.78	bile acid CoA: amino acid N-acyltransferase (glycine N-choloyltransferase)
<i>Cyp8b1</i>	81924	-2.87	cytochrome P450, family 8, subfamily b, polypeptide 1
<i>Hsd17b4*</i>	79244	0.52	hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 4
<i>Scp2</i>	25541	0.68	sterol carrier protein 2
PPAR signaling pathway p=7.20E-03			
<i>Adipoq*[#]</i>	246253	1.17	adiponectin, C1Q and collagen domain containing
<i>Cyp4a3[#]</i>	298423	0.52	cytochrome P450, family 4, subfamily a, polypeptide 3
<i>Cyp8b1</i>	81924	-2.87	cytochrome P450, family 8, subfamily b, polypeptide 1
<i>Fabp5</i>	140868	-0.73	fatty acid binding protein 5, epidermal
<i>Pck1</i>	362282	0.58	phosphoenolpyruvate carboxykinase 1 (soluble)
<i>Scd</i>	83792	0.49	stearoyl-CoA desaturase (delta-9-desaturase)
<i>Scd1</i>	246074	1.34	stearoyl-Coenzyme A desaturase 1
<i>Scd4</i>	499358	-1.36	stearoyl-coenzyme A desaturase 4
<i>Scp2</i>	25541	0.68	sterol carrier protein 2
<i>Slc27a2</i>	65192	0.67	solute carrier family 27 (fatty acid transporter), member 2
Viral myocarditis p=9.39E-03			
<i>Lama2*[#]</i>	309368	-0.58	laminin, alpha 2
<i>Myh11</i>	24582	0.60	myosin, heavy chain 11, smooth muscle
<i>RT1-A1</i>	24973	1.19	RT1 class Ia, locus A1
<i>RT1-A2</i>	24974	-2.08	RT1 class Ia, locus A2
<i>RT1-Bb*[#]</i>	309622	-1.26	RT1 class II, locus Bb
<i>RT1-CE1</i>	309603	1.37	RT1 class I, locus 1
<i>RT1-CE13</i>	414790	-1.41	RT1 class I, locus CE13
<i>RT1-CE4</i>	414783	-1.49	RT1 class I, locus CE4
<i>RT1-CE7</i>	368153	-0.66	RT1 class I, locus CE7
<i>RT1-DOb</i>	365542	1.55	RT1 class II, locus DOb
<i>RT1-N3</i>	24750	-0.69	RT1 class Ib, locus N3
<i>RT1-S3</i>	294228	-0.96	RT1 class Ib, locus S3
Glutathione metabolism p=1.01E-02			
<i>Gpx2</i>	29326	1.48	glutathione peroxidase 2
<i>Gstm2*</i>	24424	-0.76	glutathione S-transferase mu 2
<i>Gstm4</i>	499689	-1.13	glutathione S-transferase mu 4
<i>Gsto1</i>	114846	0.60	glutathione S-transferase omega 1
<i>Gstp1*[#]</i>	24426	0.53	glutathione S-transferase pi 1
<i>Gstt2</i>	29487	-0.46	glutathione S-transferase, theta 2

<i>LOC501110</i>	501110	-4.59	similar to Glutathione S-transferase A1 (GTH1) (HA subunit 1) (GST-epsilon) (GSTA1-1) (GST class-alpha)
<i>Odc1</i>	24609	0.75	ornithine decarboxylase 1
Antigen processing and presentation p=1.01E-02			
<i>Cd4</i>	24932	-0.77	Cd4 molecule
<i>RT1-A1</i>	24973	1.19	RT1 class Ia, locus A1
<i>RT1-A2</i>	24974	-2.08	RT1 class Ia, locus A2
<i>RT1-Bb*#</i>	309622	-1.26	RT1 class II, locus Bb
<i>RT1-CE1</i>	309603	1.37	RT1 class I, locus1
<i>RT1-CE13</i>	414790	-1.41	RT1 class I, locus CE13
<i>RT1-CE4</i>	414783	-1.49	RT1 class I, locus CE4
<i>RT1-CE7</i>	368153	-0.66	RT1 class I, locus CE7
<i>RT1-DOb</i>	365542	1.55	RT1 class II, locus DOb
<i>RT1-N3</i>	24750	-0.69	RT1 class Ib, locus N3
<i>RT1-S3</i>	294228	-0.96	RT1 class Ib, locus S3
<i>Wdr46</i>	309628	0.99	WD repeat domain 46
ECM-receptor interaction p=1.65E-02			
<i>Colla2</i>	84352	-0.53	collagen, type I, alpha 2
<i>Col3a1#</i>	84032	-0.64	collagen, type III, alpha 1
<i>Col5a1</i>	85490	-0.58	collagen, type V, alpha 1
<i>Col5a2</i>	85250	-0.86	collagen, type V, alpha 2
<i>Fn1*#</i>	25661	-0.98	fibronectin 1
<i>Itgav*</i>	296456	-0.60	integrin, alpha V
<i>Lama1*#</i>	316758	0.76	laminin, alpha 1
<i>Lama2</i>	309368	-0.58	laminin, alpha 2
<i>Lamc3</i>	311862	-0.87	laminin gamma 3
<i>Vtn#</i>	29169	-1.18	vitronectin
Glycine, serine and threonine metabolism p=1.82E-02			
<i>Alas1*</i>	65155	0.74	aminolevulinate, delta-, synthase 1
<i>Bhmt</i>	81508	-1.59	betaine-homocysteine S-methyltransferase
<i>Chdh</i>	290551	-0.50	choline dehydrogenase
<i>Gatm#</i>	81660	0.86	glycine amidinotransferase (L-arginine:glycine amidinotransferase)
<i>Maob</i>	25750	0.67	monoamine oxidase B
<i>Shmt2</i>	299857	0.51	serine hydroxymethyltransferase 2
Biosynthesis of unsaturated fatty acids p=2.73E-02			
<i>Baat#</i>	29725	0.78	bile acid CoA: amino acid N-acyltransferase (glycine N-choloyltransferase)
<i>Elovl2</i>	498728	-1.06	ELOVL fatty acid elongase 2
<i>Scd</i>	83792	0.49	stearoyl-CoA desaturase (delta-9-desaturase)
<i>Scd1</i>	246074	1.34	stearoyl-Coenzyme A desaturase 1
<i>Scd4</i>	499358	-1.36	stearoyl-coenzyme A desaturase 4
Endocytosis p=3.58E-02			
<i>Csf1r#</i>	307403	-0.73	colony stimulating factor 1 receptor

<i>Dab2</i>	79128	0.49	disabled 2, mitogen-responsive phosphoprotein
<i>Dnm1</i>	140694	-0.56	dynamain 1
<i>Dnm3</i>	171574	-1.30	dynamain 3
<i>Ehd2</i>	361512	-0.58	EH-domain containing 2
<i>Ehd3</i>	192249	-0.65	EH-domain containing 3
<i>Epn3</i>	360605	-0.60	epsin 3
<i>ErbB3</i>	29496	0.47	v-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3
<i>Rab31</i>	246324	-0.52	RAB31, member RAS oncogene family
<i>RT1-A1</i>	24973	1.19	RT1 class Ia, locus A1
<i>RT1-A2</i>	24974	-2.08	RT1 class Ia, locus A2
<i>RT1-CE1</i>	309603	1.37	RT1 class I, locus1
<i>RT1-CE13</i>	414790	-1.41	RT1 class I, locus CE13
<i>RT1-CE4</i>	414783	-1.49	RT1 class I, locus CE4
<i>RT1-CE7</i>	368153	-0.66	RT1 class I, locus CE7
<i>RT1-N3</i>	24750	-0.69	RT1 class Ib, locus N3
<i>RT1-S3</i>	294228	-0.96	RT1 class Ib, locus S3
<i>Rufy1</i>	360521	-0.73	RUN and FYVE domain containing 1

Гены, ассоциированные с: *- гипертонией; # - заболеваниями почек;

3.2.5.1. Обсуждение результатов сравнительного анализа

транскриптомов мозгового вещества почек крыс НИСАГ и WAG

Сравнительный анализ транскриптомов мозгового вещества почек крыс НИСАГ и WAG позволил идентифицировать многочисленные ДЭГ, относящиеся к различным биологическим процессам и метаболическим путям, которые могут быть вовлечены в формирование различий функционирования мозгового вещества почек у гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных контрольных животных. Функциональная аннотация ДЭГ показала, что многие из них ассоциированы с гипертонией и с регуляцией АД.

В последние годы стало понятно, что ключевым фактором в определении точки равновесия для поддержания водно-солевого баланса (set point of the renal pressure-natriuresis curve) является баланс активных форм кислорода и азота в мозговом веществе почек (O'Connor & Cowley, 2010). Экспериментально индуцированное повышение концентрации супероксид-аниона или пероксида водорода в мозговом веществе почек приводит к

снижению кровотока в этом отделе почек, повышению реабсорбции ионов натрия и развитию гипертонии (Cowley *et al.*, 2015).

В настоящем исследовании группа ДЭГ, описываемая термином ‘oxidation reduction’ была наиболее статистически значимой (Приложение, Таблица П.6). В эту группу вошли несколько генов, ассоциированных с гипертонией, причем некоторые из них (*Cyp1a1*, cytochrome P450, family 1, subfamily a, polypeptide 1; *Cyp4f1*, cytochrome P450, family 4, subfamily f, polypeptide 1; *Nos3*, nitric oxide synthase 3, endothelial cell; *Nox4*, NADPH oxidase 4, *Sod3*, superoxide dismutase 3, extracellular) могут модулировать тонус сосудов и функцию почечных канальцев.

Мыши, нокаутные по гену *Cyp1a1*, являются гипертензивными. *Cyp1a1* метаболизирует омега-3 полиненасыщенные и некоторые другие жирные кислоты с образованием метаболитов, которые способствуют активации эндотелиальной NO-синтазы (eNOS или *Nos3*), увеличению биодоступности оксида азота, а также активации калиевых каналов. Эти процессы способствуют снижению тонуса сосудов и препятствуют развитию гипертонии (Agbor *et al.*, 2014). Таким образом, можно предполагать, что снижение уровня транскрипции гена *Cyp1a1* в мозговом веществе почек крыс НИСАГ, возможно, способствует развитию гипертензивного статуса у этих крыс.

СYP4F1 была описана как наиболее критическая из 4F изоформ, которые вовлечены в синтез 20-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (20-НЕТЕ), являющейся сильным модулятором сосудистого тонуса и функции почечных канальцев (Kalsotra *et al.*, 2005). Было показано, что 20-НЕТЕ играет комплексную роль в регуляции АД. В почечных канальцах 20-НЕТЕ ингибирует реабсорбцию ионов натрия и, соответственно, стимулирует натрийурез, что должно способствовать снижению уровня АД. Однако, в микрососудах 20-НЕТЕ играет прессорную роль путем повышения чувствительности гладкомышечных клеток к констрикторным стимулам, тем самым увеличивая мышечный тонус сосудов. Кроме того, 20-НЕТЕ

индуцирует ангиотензин-конвертирующий фермент в эндотелиальных клетках, и соответственно, участвует в активации РААС (Wu *et al.*, 2014).

Nox4 является изоформой оксидазы NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate), которая интенсивно экспрессируется в почках и продуцирует пероксид водорода. NADPH оксидаза считается одним из основных источников активных форм кислорода (reactive oxygen species (ROS)), дающих вклад в развитие соль-чувствительной формы гипертонии (Taylor *et al.*, 2006). У крыс SS(*Nox4*^{-/-}) с соль-чувствительной гипертонией нокаутных по гену *Nox4* наблюдали снижение уровня АД и почечных патологий в ответ на высокую солевую нагрузку (Cowley *et al.*, 2016). Мы предполагаем, что увеличение уровня транскрипции гена *Nox4* в мозговом веществе почек крыс НИСАГ может способствовать увеличению продукции ROS и развитию гипертонии.

Супероксид дисмутазы (SODs) превращают супероксид в пероксид водорода, который восстанавливается до молекулы воды с помощью глутатионпероксидазы или каталазы (Afonso *et al.*, 2007). Окислительный стресс наблюдается при развитии гипертонической болезни различного происхождения (Uddin *et al.*, 2003), при этом, как правило, окислительный стресс индуцирует активность SODs (Scandalios, 1993). Следовательно, мы можем предполагать, что повышенный уровень транскрипции гена *Sod3* может быть необходимым для сдерживания процесса образования высокоагрессивных ROS.

Nos3 ассоциирован с различными биологическими процессами. В нашей работе он был отнесен к нескольким группам генов, описываемых такими терминами Gene Ontology как регуляция АД, окислительно-восстановительные процессы, ответ на стресс, ответ на стимул стероидными гормонами, регуляция транспорта ионов кальция и натрия, ангиогенез (Приложение, Таблица П.6). *Nos3* кодирует эндотелиальную NO синтазу (eNOS или NOS3), которая выполняет важную физиологическую роль в поддержании сосудистого гомеостаза (Li & Forstermann, 2000). eNOS

экспрессируется в эндотелии сосудов, где она катализирует синтез оксида азота, который регулирует тонус сосудов, локальный кровоток, агрегацию тромбоцитов и взаимодействие эндотелиальных клеток с лейкоцитами. Нарушение синтеза оксида азота в сосудистой эндотелии приводит к эндотелиальной дисфункции, что наблюдается при гипертонии, диабете, старении, и на начальных стадиях развития атеросклероза (Huang, 2003). В нашей работе было показано, что уровень транскрипции гена *Nos3* был снижен в мозговом веществе почек крыс НИСАГ по сравнению с WAG. Сниженный уровень экспрессии eNOS ранее был показан при изучении разных моделей гипертонической болезни: у крыс SHR со спонтанной гипертонией (Zhou *et al.*, 2002), у крыс с соль-чувствительной гипертонией (Yoshihara *et al.*, 2005), у крыс с гипертонией, развивающейся после наложения зажима на одну из почечных артерий (two-kidney, one-clip) (Wickman *et al.*, 2001).

Сниженный уровень eNOS и оксида азота в мозговом веществе почек ассоциирован со снижением кровотока в этом отделе почки и оказывает значительное влияние на гомеостаз воды и ионов натрия, а также на долгосрочный контроль (long-term control) АД (Cowley *et al.*, 2003; Mount & Power, 2006; Wickman *et al.*, 2001). С помощью магнитно-резонансной томографии было показано, что почечный кровоток у крыс НИСАГ достоверно снижен по сравнению с нормотензивными крысами Wistar (Серяпина *и др.*, 2016). Можно предполагать, что сниженный уровень транскрипции гена *Nos3* в мозговом веществе почек крыс НИСАГ является важным фактором, дающим вклад в снижение кровотока в мозговом веществе почек крыс НИСАГ. На высокую значимость этого механизма при развитии стресс-чувствительной гипертонии у крыс НИСАГ указывает и сниженный уровень оксида азота в плазме крови крыс НИСАГ, а также найденное у них наличие обратной корреляции между уровнем оксида азота в плазме крови и уровнем АД (Bobko *et al.*, 2005).

Ген *Ephx2*, также может участвовать в регуляции биодоступности оксида азота в мозговом веществе почек крыс НИСАГ. В настоящей работе, ген *Ephx2* был одним из ДЭГ, ассоциированных с гипертонией. Кодированная данным геном sEH метаболизирует эпоксиэйкозатриеновые кислоты, которые могут активировать eNOS и тем самым способствовать увеличению синтеза оксида азота (Hercule *et al.*, 2009), что в свою очередь оказывает антигипертензивное, а также противовоспалительное действие и защищает сосуды почек от повреждения при почечных и кардиоваскулярных заболеваниях (Imig, 2005). *Ephx2* считается ключевым геном при развитии программируемой гипертонии (Tain *et al.*, 2015b), а sEH - основным эффектором гипертонии, индуцированной Ang II (Jung *et al.*, 2005). Некоторыми исследователями sEH рассматривается как адекватная мишень для фармацевтических воздействий при лечении гипертонии (Chiamvimonvat *et al.*, 2007). Все вышесказанное позволяет рассматривать повышенный уровень транскрипции гена *Ephx2* как фактор, способствующий развитию гипертонии у крыс НИСАГ.

Среди других наиболее статистически значимых групп ДЭГ были группы, описываемые терминами GO 'response to external stimulus', 'response to hormone (endogenous) stimulus', 'response to stress' и 'homeostatic process'. ДЭГ в этих группах представляют генетическую основу молекулярных механизмов, участвующих в ответе на нарушение гомеостаза в мозговом веществе почек крыс НИСАГ. К этим группам были отнесены почти все ДЭГ, ассоциированные с регуляцией уровня АД (*Adipoq*, *Adra1b*, *Agtr1a*, *Aqp2*, *Ephx2*, *Guca2b*, *Mif*, *Nos3*, *P2rx4*, *Tacr3*) (Приложение, Таблица П.6). Как можно увидеть из последующего обсуждения, многие из этих генов могут давать вклад в контроль сосудистого тонуса и регуляцию почечного кровотока.

Адипонектин (*Adipoq*, adiponectin) стимулирует синтез оксида азота в эндотелиальных клетках сосудов (Chen *et al.*, 2003) и обладает антиатерогенными свойствами (Ouchi *et al.*, 2004). Следовательно, можно

предполагать, что увеличенный уровень транскрипции гена *Adipoq* в мозговом веществе почек крыс НИСАГ может быть частью механизма, оказывающего протективное действие в условиях снижения кровотока в мозговом веществе почек.

Agtr1a (angiotensin II receptor, type 1a) кодирует AT1 рецепторы к Ang II, который является одним из основных эффекторов РААС (Fyhrquist & Saijonmaa, 2008). AT1 рецепторы, экспрессирующиеся в сосудах почек, а также в эпителии канальцев, играют ключевую роль в регуляции водно-солевого гомеостаза (Oliverio *et al.*, 2000). AT1 рецепторы являются необходимым звеном процесса стимуляции минералокортикоидных рецепторов, что индуцирует процессы ремоделирования сосудов, воспаление и эндотелиальную дисфункцию (Briet *et al.*, 2016). Было показано, что у мышей, не имеющих рецепторов AT1, уровень АД был достоверно ниже, чем у контрольных животных дикого типа (Cervenka *et al.*, 1999). Таким образом, сниженный уровень транскрипции гена *Agtr1a* в мозговом веществе почек крыс НИСАГ может рассматриваться как компенсаторный механизм, направленный на снижение уровня АД.

Рецепторы, кодируемые геном *Adra1b* (alpha1B-adrenoceptors), вовлечены в процесс ремоделирования сосудов (Zhang *et al.*, 2004) и участвуют в контроле сосудистого тонуса (Нье Хан *et al.*, 2008; Хан *et al.*, 2007). *Adra1b* является одним из компонентов симпатической нервной системы. Известно, что активация почечной симпатической нервной системы снижает экскрецию соли и воды, почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (Zhu *et al.*, 2005). Найденный в настоящей работе сниженный уровень транскрипции гена *Adra1b* может рассматриваться как протективный механизм, направленный на снижение эффектов чрезмерной активации симпатической нервной системы у крыс НИСАГ, которая была показана ранее (Markel *et al.*, 2007).

Вклад в возникновение различий функционирования симпатической нервной системы у крыс НИСАГ и WAG может давать и ген *Comt* (catechol-O-

methyltransferase), кодирующий фермент, метаболизирующий катехоламины. Ингибирование COMT индуцирует дофамин-зависимый натрийурез (Eklöf *et al.*, 1997). Нарушение целостности гена *Comt* у мышей делает их нечувствительными к развитию соль-чувствительной гипертонии (Helkamaa *et al.*, 2003). В мозговом веществе почек крыс НИСАГ уровень транскрипции гена *Comt* был достоверно ниже, чем у крыс WAG, что может приводить к увеличению дофаминергических эффектов в почках крыс НИСАГ и, следовательно, может рассматриваться как адаптивный механизм, препятствующий развитию гипертонии. Ранее достоверное снижение уровня транскрипции гена *Comt* было показано в мозговом веществе почек и у более взрослых крыс НИСАГ (в возрасте 6-и месяцев) по сравнению с WAG (Redina *et al.*, 2015).

MIF (Macrophage migration inhibitory factor) обладает способностью регулировать иммунодепрессивное воздействие глюкокортикоидов и, соответственно, играет важную роль в контроле воспаления и развития иммунитета (Flaster *et al.*, 2007). MIF является ключевым атерогенным фактором (Bernhagen *et al.*, 2007; Santos & Morand, 2009). Повышение уровня его экспрессии в подоцитах приводит к их гибели и к ускорению развития гломерулосклероза (Sasaki *et al.*, 2004). У крыс НИСАГ повышенный уровень транскрипции гена *Mif* был найден, как в корковом, так и в мозговом веществе почек, что, вероятно, может давать вклад в развитие атеросклероза, гломерулосклероза, а также склерозирования мозгового вещества почки, что было гистологически показано ранее с использованием электронномикроскопических исследований почек крыс НИСАГ (Филюшина *и др.*, 2013; Шмерлинг *и др.*, 2001).

Можно предполагать, что значительный вклад в развитие гипертонии крыс НИСАГ могут давать и гены, ассоциированные с почечной гипертонией (*Agtr1a*, *Fnl*, *Gja1*, *Lama2*, *Mmp2*, *Mmp9*, *Nos3*) (Таблица 3), два из которых мы уже обсудили выше.

Фибронектин 1, кодируемый геном *Fnl*, является гликопротеином, вовлеченным в процессы клеточной адгезии (Yamada & Olden, 1978). Фибронектин 1 может быть индуцирован такими факторами как Ang II (Pan *et al.*, 2011) и альдостерон (Briet *et al.*, 2016). Оба эти стимула могут приводить к ремоделированию сосудов и сосудистым воспалениям (Briet *et al.*, 2016; Touyz *et al.*, 2003). Опираясь на эти данные, можно предположить, что сниженный уровень транскрипции гена *Fnl* является адаптивным и направлен на снижение сосудистых нарушений в мозговом веществе почек крыс НИСАГ. Следует также отметить, что почти все ДЭГ (33 из 37), отнесенные к группам 'cell adhesion' и 'cell-matrix adhesion' имели сниженный уровень транскрипции в мозговом веществе почек крыс НИСАГ, что с большой долей вероятности, не является случайностью.

Белок, кодируемый геном *Gjal* (или *Cx43*, connexin 43), является компонентом системы соединения пор, через которые происходит транзит ионов и химических медиаторов от клетки к клетке (Fishman *et al.*, 1990). Считается, что коннексины в артериолах почек участвуют в регуляции сосудистого тонуса и почечного кровотока. Кроме того, взаимодействие между клетками, осуществляемое каналами *Cx43* может влиять на эластичность стенок сосудов (Haefliger & Meda, 2000). В мозговом веществе почек крыс НИСАГ уровень транскрипции гена *Gjal* был повышен, что не совпадает с результатами исследования крыс SHR, у которых в почечных артериолах не было показано изменения количества *Cx43* по сравнению с контрольными животными (Braunstein *et al.*, 2009). При изучении изменения уровня экспрессии *Cx43* в аорте при индукции разных форм гипертонии было показано, что для моделей гипертонии изменения уровня *Cx43* в аорте могут быть разнонаправленными (Haefliger & Meda, 2000). Вероятно, это может быть справедливым и для экспрессии *Cx43* в сосудах почек.

ЛАМА2 является белком экстраклеточного матрикса (Masaki *et al.*, 2002), который вовлечен в регуляцию клеточной адгезии, а MMP2 и MMP9 принадлежат к классу металлоэндопептидаз, которые расщепляют белки

экстраклеточного матрикса и, соответственно, играют ключевую роль в ремоделировании тканей (Stamenkovic, 2003). Показано, что MMP2 и MMP9 вовлечены в процессы, характеризующие ремоделирование артерий после их повреждения (Bendeck *et al.*, 1994). Повышенный уровень экспрессии MMP2 и MMP9 был найден в атеросклеротических бляшках (Pasterkamp *et al.*, 2000). Повышение уровня MMP9 в моче считается маркером атеросклероза (Fitzsimmons *et al.*, 2007), и, наоборот, отсутствие экспрессии MMP9 ассоциировано с уменьшением атеросклеротических повреждений (Luttun *et al.*, 2004). MMP2 также способствует развитию атеросклероза (Kuzuuya *et al.*, 2006). Опираясь на эти данные, можно предположить, что достоверное снижение уровня транскрипции генов *Mmp2* и *Mmp9* в мозговом веществе почек крыс НИСАГ является протективным и направлено на ослабление процессов, связанных с атеросклеротическими изменениями сосудов.

Выше мы рассмотрели функции нескольких ДЭГ, ассоциированных с гипертонией и имеющих отношение к процессам клеточной адгезии. Известно, что при развитии гипертонии увеличение растяжения артерий стимулирует процесс утолщения сосудов, чтобы нормализовать растяжение. Этот процесс требует модификации экстраклеточного матрикса и клеточно-матриксного взаимодействия (Lemarie *et al.*, 2010). Результаты нашей работы хорошо согласуются с этой концепцией. Работа помогла выявить ДЭГ, которые могут давать наиболее значимый вклад в модификацию экстраклеточного матрикса и клеточно-матриксных взаимодействий в мозговом веществе почек крыс НИСАГ.

Были найдены также многочисленные ДЭГ, имеющие отношение к ионному транспорту и регуляции ионного транспорта. Многие из этих ДЭГ, безусловно, должны играть существенную роль в поддержании водно-солевого баланса при развитии гипертонии. Подробно обсудить все найденные ДЭГ не представляется возможным, но следует отметить, что все процессы, включая и базовые, такие как водно-солевой гомеостаз, могут иметь линия-специфическую регуляцию. Это можно показать на примере

Aqp2, который регулируется вазопрессинном (Kortenoeven & Fenton, 2014) и является одним из ключевых факторов, контролирующих водный баланс организма (Moeller *et al.*, 2016). Мыши с редуцированной экспрессией *Aqp2* характеризуются сильной полиурией и очень низкой осмолярностью мочи (Yang *et al.*, 2006), Уровень транскрипции гена *Aqp2* был достоверно ниже в мозговом веществе почек крыс НИСАГ по сравнению с WAG. Сниженный уровень AQP2 был найден ранее в мозговом веществе почек крыс с гипертонией, вызванной зажимом одной из почечных артерий (two-kidney, one clip) (Lee *et al.*, 2001) и у Миланских гипертензивных крыс (Procino *et al.*, 2011). Однако, экспрессия белка AQP2 в мозговом веществе почек DOCA-salt гипертензивных крыс (Lee *et al.*, 2000), а также крыс SHR (Lee *et al.*, 2006b), была повышена. Существование различий в молекулярных механизмах различных форм гипертонии указывает на то, что при определении новых мишеней для фармакологического воздействия при лечении гипертонии необходимо анализировать линии крыс, моделирующих различные формы гипертонической болезни и искать общие звенья развития заболевания, либо подбирать специфическую терапию для каждой формы заболевания.

3.2.6. Заключение к Главе 3.2.

В настоящем исследовании с помощью метода RNA-Seq впервые был проведен сравнительный анализ транскриптомов нескольких органов/тканей гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс WAG в возрасте 3-х месяцев. Анализ был проведен в двух структурах мозга (стволе мозга и гипоталамусе), имеющих центры регуляции уровня АД, а также в периферических органах/тканях (надпочечнике, корковом и мозговом веществе почек), которые являются эффекторными звеньями и мишенями при развитии гипертонии.

Во всех пяти проанализированных органах/тканях работа позволила выявить гены с дифференциальным уровнем транскрипции у гипертензивных и нормотензивных животных. Функциональная аннотация найденных ДЭГ позволяет предполагать, что во всех проанализированных органах/тканях

крыс НИСАГ имеются многочисленные гены, которые могут участвовать в модулировании различных биологических процессов, приводя к множественным отклонениям в функционировании этих органов/тканей.

В каждом из пяти органов/тканей были выявлены многочисленные ДЭГ, ассоциированные с гипертонией, и показано к каким биологическим процессам и метаболическим путям они относятся. Полученные результаты еще раз подчеркнули комплексную (полигенную) природу развития гипертонии.

В работе были также найдены многочисленные ДЭГ, ассоциированные с заболеваниями, часто сопровождающими развитие гипертонии, а также другие ДЭГ, включая гены, функции которых до настоящего времени не определены.

Сравнительный анализ транскриптомов гипертензивных крыс НИСАГ и контрольных крыс WAG во всех проанализированных органах/тканях выявил многочисленные группы ДЭГ, описываемые терминами, ассоциированными с ответом на различные стимулы и стрессовые воздействия. Поскольку в нашем эксперименте животные не подвергались каким-либо стрессирующим воздействиям, мы можем предполагать, что среди ДЭГ, относящихся к этим группам, должны находиться гены, которые могут компенсировать негативное влияние генетически обусловленного повышения реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпато-адреналовой систем у крыс НИСАГ, селектированных по признаку резкого повышения уровня АД в условиях рестрикционного стресса, вызванного помещением животного в тесную проволочную клетку на 30 минут.

Функциональная аннотация генов как в Gene Ontology, так и в KEGG, указала на высокую значимость иммунных процессов при формировании межлинейных различий у крыс НИСАГ и WAG. Эти результаты хорошо согласуются с имеющимися в настоящее время представлениями о важной роли воспалительных и иммунных процессов в развитии гипертонической болезни.

Обсуждение полученных результатов показывает, что некоторые ДЭГ могут быть ответственными за развитие патологических процессов, в то время как изменения в уровне транскрипции других ДЭГ могут оказывать компенсаторное действие и быть направлены на восстановление гомеостаза.

Обсудить функциональную роль всех найденных в настоящей работе ДЭГ в рамках данной работы не представляется возможным. Поэтому в обсуждении мы в основном уделяли внимание тем ДЭГ, ассоциация которых с гипертонией уже была показана ранее, предполагая, что именно эти гены могут быть наиболее перспективными в дальнейших исследованиях по определению потенциальных мишеней для фармакологических воздействий при лечении генетически обусловленной стресс-чувствительной гипертонии. Однако, следует иметь в виду, что список генов, ассоциированных с гипертонией, постоянно расширяется. Таким образом, нельзя исключить, что некоторые ДЭГ, подробное обсуждение которых не приведено выше, также могут давать вклад в развитие гипертонии у крыс НИСАГ.

Результаты проведенной работы могут быть полезны для определения общих молекулярных детерминант при изучении разных моделей АГ с целью определения потенциальных мишеней для терапии или профилактики гипертонической болезни.

3.3. Определение генов-кандидатов

Прогресс в области изучения генетических основ развития АГ привел к тому, что в базах данных более 700 генов аннотировано как гены, ассоциированные с регуляцией уровня АД и развитием гипертонии, и число таких генов постоянно растет. Однако, выявление большого числа генов не решает, а скорее затрудняет, задачу по определению генов, играющих ключевую роль в развитии патологии. Сложность решения задачи по выявлению генов-мишеней для их дальнейшего использования в профилактике и/или лекарственной терапии заключается не только в том, что большое число генов вовлечены в процесс развития заболевания, то также в

том, что, как показано на модельных животных, существуют различные формы гипертонической болезни (спонтанная, соль-чувствительная, индуцированная различными факторами, в том числе стрессом), которые могут иметь как общие, так и специфические черты в механизмах их развития. Кроме того, генетические механизмы, вовлеченные в контроль развития гипертонии, могут изменяться при взрослении животных, что уже обсуждалось нами в данной работе. Еще одна проблема состоит в том, что, несмотря на большой прогресс в области изучения транскриптомов различных организмов, тем не менее, существует недостаток информации в определении функции белков, кодируемых многими генами, а также недостаток информации о связи имеющихся в геноме полиморфизмов и роли генов при различных сценариях развития патологии. Соответственно, задача по выявлению ключевых генов-кандидатов и их продуктов, потенциально перспективных для лекарственной терапии, является, безусловно, высоко актуальной, но очень сложной.

Сравнительный анализ транскриптомов в нескольких органах/тканях, описанный в предыдущей главе 3.2., позволил выявить многочисленные гены с дифференциальным уровнем транскрипции у гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс WAG, которые могут участвовать в модулировании различных биологических процессов, приводя к множественным отклонениям в функционировании этих органов/тканей у гипертензивных животных. Многие из найденных нами ДЭГ ассоциированы с гипертонией и с заболеваниями, часто сопровождающими развитие гипертонии. С использованием полученного большого объема данных, отражающих комплексность многих физиологических процессов, вовлеченных в регуляцию уровня АД и развитие гипертонии, в данной главе описаны результаты предпринятой нами попытки определения ключевых генов среди ДЭГ уже ассоциированных с гипертонией, а также выявления новых ДЭГ, которые в дальнейшем могут быть использованы как потенциальные мишени для терапии и/или профилактики гипертонической болезни.

В настоящем исследовании мы использовали несколько подходов для решения поставленной задачи:

- Определение генов-кандидатов на основании имеющихся в последовательности их мРНК нуклеотидных замен (SNPs);
- Определение генов-кандидатов, на основании оценки их вклада в межлинейные различия с помощью методов многомерной статистики;
- Определение генов-кандидатов, оказывающих значительное влияние на различия в проявлении контролируемого ими признака у гипертензивных крыс НИСАГ по сравнению с контрольными крысами WAG во всех изученных органах-мишенях;
- Определение генов-кандидатов на основании их положения в QTLs.

3.3.1. Определение генов-кандидатов на основании имеющихся в последовательности их мРНК нуклеотидных замен

Нуклеотидные замены в кодирующих последовательностях генов могут приводить к изменению структуры белков и влиять на их функционирование, что может давать заметный вклад в развитие социально значимых болезней человека (Fattakhov *et al.*, 2016; Wang & Moulton, 2001), в том числе и гипертонии (Okuda *et al.*, 2002). Появление технологии массового параллельного секвенирования дало возможность подробно описывать полиморфные генетические варианты в геномах разных организмов. Такая работа по выявлению нуклеотидных замен в геномах была проведена и для многих линий крыс, включая линии, моделирующие разные формы гипертонии (Atanur *et al.*, 2010; Hermsen *et al.*, 2015; Ma *et al.*, 2014; STAR Consortium *et al.*, 2008). На основании полученных результатов были созданы базы данных, которые могут использоваться для различных целей, включая определение корреляций между генотипом и фенотипом, а также для генетического картирования заболеваний (Jacob, 2010).

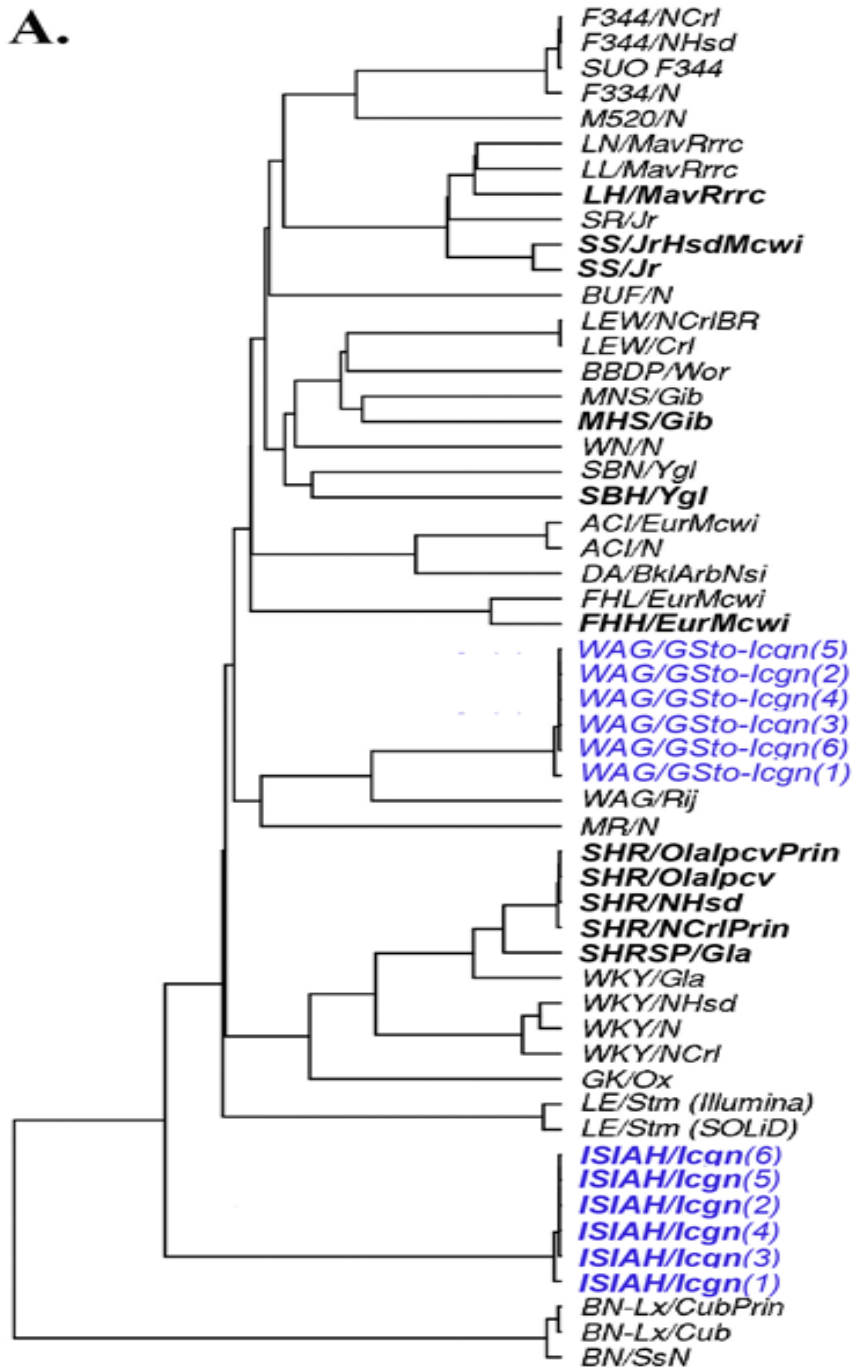
В задачу настоящей части работы входило определение однонуклеотидных замен (SNPs) в транскриптом крыс НИСАГ, и выявление

специфических SNPs, которые могут быть ассоциированы с развитием стресс-чувствительной формы АГ, моделируемой данной линией крыс.

Сравнение результатов секвенирования проводили относительно референсного генома крыс BN/NHsdMcwi, в процессе чего было выявлено 13255 SNPs в гомозиготном состоянии, которые имелись в транскриптом крыс НИСАГ, но не встречались у крыс WAG. Следующий этап работы состоял в проведении сравнения этого списка SNPs с последовательностями геномов других 42-х линий и сублиний крыс, данные о которых имеются в свободном доступе на сайте RGSC. В сравнительный анализ были взяты 11 линий и сублиний крыс, которые моделируют различные формы гипертонии (FHH/EurMcwi, LH/MavRrrc, MHS/Gib, SBH/Ygl, SHR/OlaIpcv, SHRSP/Gla, SHR/NCrIPrin, SHR/NHsd, SHR/OlaIpcvPrin, SS/Jr, SS/JrHsdMcwi), 10 линий крыс, которые служат нормотензивным контролем (FHL/EurMcwi, LN/MavRrrc, LL/MavRrrc, MNS/Gib, SBN/Ygl, SR/Jr, WKY/N, WKY/Gla, WKY/NCrI, WKY/NHsd), а также 21 линию крыс, которые используются при изучении молекулярно-генетических и физиологических механизмов других заболеваний (ACI/N, ACI/EurMcwi, BBDP/Wor, BN-Lx/Cub, BN-Lx/CubPrin, BN/SsN, BUF/N, DA/BklArbNsi, F334/N, F344/NHsd, F344/NCrI, SUO_F344, GK/Ox, LE/Stm (SOLiD), LEW/CrI, LEW/NCrIBR, LE/Stm (Illumina), M520/N, MR/N, WAG/Rij, WN/N). Сравнение SNPs проводили с учетом только тех геномных локусов, которые соответствовали локусам, секвенированным при транскриптомном анализе крыс НИСАГ.

Рисунок 44А демонстрирует результаты кластерного анализа SNPs, найденных нами в транскриптомах крыс НИСАГ и WAG, а также SNPs в соответствующих локусах геномов всех 42-х вышеперечисленных линий. Видно, что генотип крыс НИСАГ значительно отличается от генотипов остальных линий крыс. На Рисунке 44Б представлены результаты многомерного шкалирования, использованного для сравнения генотипов только гипертензивных линий и сублиний крыс. Анализ показал значительное генетическое сходство четырех сублиний крыс SHR со спонтанной

гипертонией и их сходство с линией крыс SHRSP со спонтанной гипертонией и склонностью к инсультам. Сублинии крыс, моделирующие соль-чувствительную форму гипертонии генетически сходны между собой и с крысами линии LH. Полученные расстояния между объектами (линиями/сублиниями гипертензивных крыс) указывают на существование значительных отличий генотипа крыс НИСАГ от генотипов всех остальных взятых в анализ гипертензивных линий в рамках секвенированных транскрибируемых локусов (Рисунок 44Б).



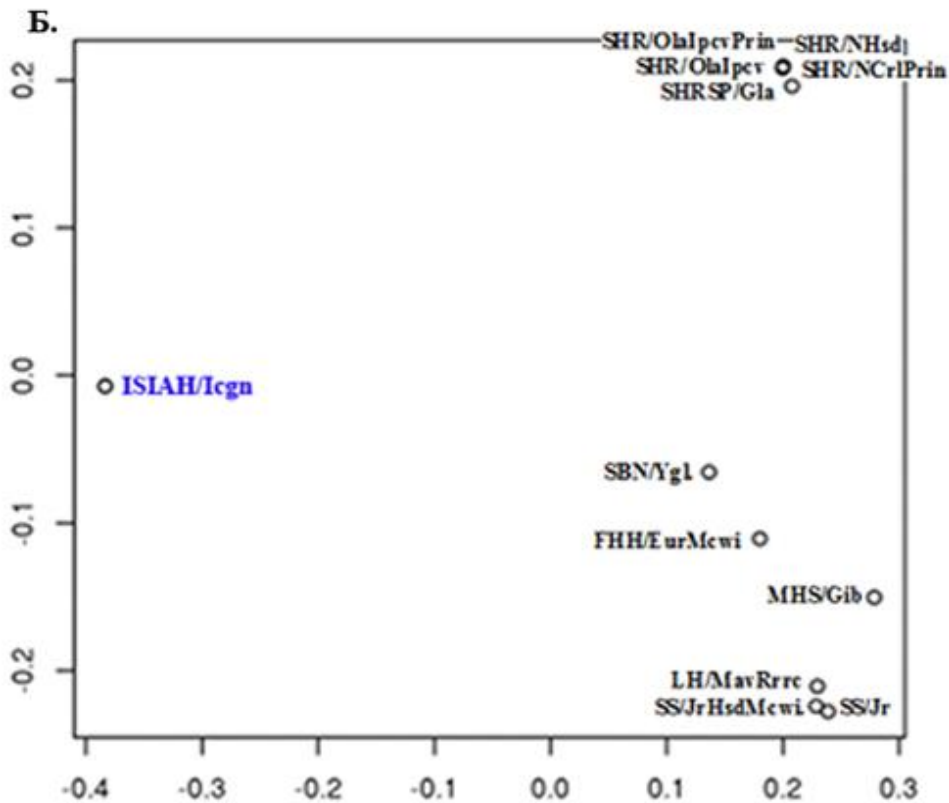


Рисунок 44. Анализ генетического сходства исследуемых линий крыс по выявленным SNPs. А. Дендрограмма кластеризации, построенная на основе анализа SNPs, идентифицированных в транскриптомных данных крыс НИСАГ/Icgn и WAG/GSto-Icgn и в соответствующих локусах геномов 42-х линий и сублиний крыс. Полужирным шрифтом выделены линии гипертензивных крыс. Синим цветом показаны крысы НИСАГ (ISIAH) и WAG, использованные в настоящем эксперименте. Цифры в скобках показывают номера, присвоенные крысам НИСАГ и WAG в эксперименте.

Б. Оценка методом многомерного шкалирования расстояний между генотипами гипертензивных крыс НИСАГ/Icgn и других гипертензивных линий и сублиний крыс.

Сравнительный анализ показал, что среди 13255 SNPs, которые были найдены в гомозиготном состоянии в транскриптоме крыс НИСАГ, но не были детектированы в транскриптоме крыс контрольной линии WAG, 9814 полиморфизмов встречаются и у нормотензивных (одной или нескольких) линий крыс, а 1434 SNPs встречаются у линий крыс, моделирующих другие заболевания (не гипертонию).

Остальные нуклеотидные варианты были распределены по двум группам, которые представляют в настоящей работе особый интерес. В первую группу вошли 1849 SNPs, которые не были обнаружены ни в одной из 42-ух линий и сублиний крыс, взятых в анализ. Эти нуклеотидные варианты, специфические

для крыс НИСАГ, представлены на сайте ISIAH rat DataBase в Дополнительном файле_1 (<http://icg.nsc.ru/isiah/snp-2/>). Вторая группа состоит из 158 SNPs, которые были детектированы у крыс только гипертензивных линий (у крыс НИСАГ, а также у одной или нескольких из 11 других гипертензивных линий и сублиний крыс), но не были найдены в генотипах остальных взятых в анализ линий. Список SNPs этой группы представлен на сайте ISIAH rat DataBase в Дополнительном файле_2 (<http://icg.nsc.ru/isiah/snp-2/>). Классификация этих двух групп SNPs представлена в Таблице 34.

Таблица 34. Классификация SNPs

Характеристика полиморфизмов	Число SNP	Эффект*
SNPs, специфические для крыс НИСАГ		
missense_variant	158	moderate
synonymous_variant	399	low
splice_region_variant	4	low
5_prime_UTR_variant	51	modifier
5_prime_UTR_premature_start_codon_gain_variant	8	low
3_prime_UTR_variant	421	modifier
intron_variant	178	modifier
upstream_gene_variant	105	modifier
downstream_gene_variant	405	modifier
inframe_insertion	1	moderate
intergenic_region	107	modifier
non_coding_exon_variant	12	modifier
SNPs, встречающиеся только у гипертензивных линий крыс		
missense_variant	10	moderate
synonymous_variant	34	low
splice_region_variant	1	low
5_prime_UTR_variant	7	modifier
3_prime_UTR_variant	36	modifier
intron_variant	21	modifier
upstream_gene_variant	11	modifier
downstream_gene_variant	32	modifier
intergenic_region	6	modifier

* приводится согласно аннотации в программе SnpEff (http://snpeff.sourceforge.net/SnpEff_manual.html)

SNPs, специфические для крыс НИСАГ

В группе из 1849 SNPs, специфических для крыс НИСАГ, 26 SNPs, находящиеся в составе 26-и генов, согласно их аннотации в программе SIFT, предположительно должны оказывать негативный (deleterious) эффект на структуру и/или функцию кодируемых ими белков (Таблица 35). Два из них (*Eln*, elastin; *Nisch*, nischarin) ассоциированы с гипертонией (согласно базе данных RGD).

Таблица 35. Гены, имеющие несинонимичные замены, которые могут оказывать значительное влияние на структуру и/или функцию белка

Символ гена	хромо-сома	Позиция	Замена	
			нуклеотид	аминокислота
SNPs, специфические для крыс НИСАГ				
<i>Lins</i>	1	128695122	c.85C>T	p.Leu29Phe
<i>Pyroxd2</i>	1	269416300	c.1471G>A	p.Ala491Thr
<i>Rictor</i>	2	75831708	c.3398C>T	p.Ser1133Phe
<i>Nup210</i>	4	187898691	c.5531C>T	p.Thr1844Met
<i>Aldh1b1</i>	5	65902032	c.538G>A	p.Val180Ile
<i>Zmym6</i>	5	148955411	c.2983C>T	p.Arg995Cys
<i>Pcnx</i>	6	113824597	c.2552T>C	p.Leu851Pro
<i>Fzd6</i>	7	78321140	c.1615C>T	p.His539Tyr
<i>Slc45a4</i>	7	114751744	c.883C>T	p.Arg295Cys
<i>Csf2rb</i>	7	119557409	c.1613C>T	p.Pro538Leu
<i>Scaf11</i>	7	137444057	c.1793G>A	p.Ser598Asn
<i>Zfp560</i>	8	21447328	c.481C>T	p.Arg161Trp
<i>Lama1</i>	9	115498423	c.5633C>T	p.Ala1878Val
<i>Mllt6</i>	10	85407067	c.2045G>A	p.Arg682Gln
<i>Unk</i>	10	103702322	c.38C>T	p.Ser13Phe
<i>Tbccd1</i>	11	84873261	c.1165G>A	p.Val389Met
<i>Eln</i> [#]	12	27019798	c.2518G>A	p.Gly840Ser
<i>Pxmp2</i>	12	54189863	c.137C>T	p.Ala46Val
<i>Stab1</i>	16	7151086	c.6683A>T	p.Lys2228Met
<i>Nisch</i> [#]	16	7192826	c.1639T>C	p.Ser547Pro
<i>LOC100360908</i>	16	20320268	c.638C>T	p.Pro213Leu
<i>Gmip</i>	16	21274033	c.546G>C	p.Gln182His
<i>Tbc1d7</i>	17	25728855	c.702C>G	p.Ile234Met
<i>Gtpbp4</i>	17	64894638	c.905A>G	p.Glu302Gly
<i>Slc4a9</i>	18	29059899	c.269C>T	p.Ala90Val
<i>Ostm1</i>	20	49062953	c.182T>C	p.Leu61Ser
SNPs, встречающиеся только у гипертензивных линий крыс				
<i>Ccdc28b</i>	5	151553858	c.499C>T	p.Arg167Cys

[#] - гены, ассоциированные с гипертонией (согласно базе данных RGD).

Всего в этой группе из 1849 полиморфизмов, специфических для линии крыс НИСАГ, найдено 52 SNPs в последовательностях 28-и генов, которые аннотированы в базе данных RGD как ассоциированные с гипертонией (Таблица 36). Значительное число полиморфизмов в последовательностях мРНК генов, представленных в Таблице 36, находятся в некодирующих областях мРНК. Некоторые из генов, представленных в Таблице 36, были охарактеризованы как дифференциально экспрессирующиеся в исследованных органах/тканях крыс НИСАГ и WAG.

Таблица 36. Гены, ассоциированные с гипертонией и имеющие уникальные замены в генотипе крыс НИСАГ

символ гена	хромосома: позиция	SnPEff классификация	SNP	Замена аминокис- лоты
<i>Adoral</i>	13:56096036	downstream gene variant	c.*3177G>A	
<i>Agtr1a</i> [§]	17:37270453	5 prime UTR variant	c.-177G>C	
<i>Atp1a2</i> ^Δ	13:95172691	downstream gene variant	c.*2608G>C	
	13:95173962	3 prime UTR variant	c.*1336dupT	
	13:95174728	3 prime UTR variant	c.*571G>A	
	13:95175247	3 prime UTR variant	c.*52G>A	
	13:95178829	synonymous variant	c.2820G>A	p.Ser940Ser
	13:95180374	synonymous variant	c.2181T>C	p.Ile727Ile
	13:95198190	5 prime UTR variant	c.-14delC	
<i>Avpr2</i>	1:152638317	synonymous variant	c.438A>G	p.Leu146Leu
<i>Casr</i>	11:70348402	3 prime UTR variant	c.*104G>A	
	11:70349899	downstream gene variant	c.*1601A>G	
	11:70351416	downstream gene variant	c.*3118C>A	
<i>Cyp11a1</i>	8:62575651	intron variant	c.419+25G>A	
<i>Ecel</i>	5:160017027	intron variant	c.1-215G>A	
<i>Eln</i>	12:27011125	synonymous variant	c.1647C>T	p.Ala549Ala
	12:27019798	missense variant	c.2518G>A	p.Gly840Ser
<i>Ephx1</i> ^{©§}	13:104279123	missense variant	c.296A>T	p.Asn99Ile
<i>ErbB2</i>	10:86175398	synonymous variant	c.930G>A	p.Thr310Thr
	10:86187011	3 prime UTR variant	c.*190G>A	
	10:86187017	3 prime UTR variant	c.*196T>C	
	10:86187159	3 prime UTR variant	c.*338T>C	
<i>Fnl1</i> ^{#Δ§}	9:78682119	synonymous variant	c.5184G>A	p.Thr1728Thr
<i>Hdac1</i>	5:151472641	5 prime UTR variant	c.-7G>T	
<i>Hmgcr</i> ^Δ	2:46600039	synonymous variant	c.1491C>T	p.Leu497Leu

<i>Hmgcr</i> ^Δ	2:46602046	missense variant	c.1075G>A	p.Val359Met
	2:46602345	synonymous variant	c.873G>A	p.Leu291Leu
<i>Nisch</i>	16:7192826	missense variant	c.1639T>C	p.Ser547Pro
	16:7196083	intron variant	c.1531+743T>C	
<i>Nov</i> ^Δ	7:95022593	downstream gene variant	c.*770C>G	
<i>Npr2</i>	5:63653093	upstream gene variant	c.-674C>T	
<i>Npr3</i>	2:82805196	downstream gene variant	c.*3819C>T	
<i>Ntrk2</i>	17:8153208	downstream gene variant	c.*4847C>T	
<i>Pdgfa</i>	12:19724743	upstream gene variant	c.-4835_-4834insT	
	12:19748442	downstream gene variant	c.*2063C>T	
<i>Pnmt</i>	10:86137789	missense variant	c.388C>T	p.His130Tyr
<i>Prkar1b</i>	12:19707555	3 prime UTR variant	c.*56C>T	
	12:19707666	3 prime UTR variant	c.*172delT	
	12:19708194	3 prime UTR variant	c.*695C>T	
<i>Rnls</i>	1:259054836	intron variant	c.936+1702T>C	
	1:259055274	intron variant	c.936+1264G>C	
	1:259056547	missense variant	c.927C>G	p.Asn309Lys
<i>Serpine2</i> ^{Δ§}	9:85375491	5 prime UTR variant	c.-64T>C	
	9:85375540	5 prime UTR variant	c.-113G>C	
<i>Slc4a4</i> ^Δ	14:20723879	upstream gene variant	c.-47081A>G	
<i>Smad1</i>	19:43144751	3 prime UTR variant	c.*693G>A	
<i>Tap1</i> ^Δ	20:6060114	synonymous variant	c.567T>C	p.Thr189Thr
	20:6061539	synonymous variant	c.813C>T	p.Asn271Asn
<i>Tgfbr1</i>	5:67637726	3 prime UTR variant	c.*2663G>A	
	5:67638367	3 prime UTR variant	c.*3304G>C	
<i>Tnfrsf11b</i>	7:94437279	3 prime UTR variant	c.*809T>C	
	7:94437332	3 prime UTR variant	c.*756A>G	

Гены дифференциально экспрессируются в [¶]- стволе мозга; [#]- гипоталамусе; ^Δ- надпочечнике; [©] - корковом веществе почек; [§]- мозговом веществе почек;

SNPs, встречающиеся только у гипертензивных линий крыс

Эти 158 SNPs присутствуют в последовательностях мРНК 86-и генов. В одном из них (*Ccdc28b*, coiled coil domain containing 28B) была найдена несинонимичная замена, которая предположительно может оказывать значительное влияние на структуру и/или функцию белка (Таблица 35). Она встречается как у крыс НИСАГ, так и у всех взятых в анализ сублиний крыс

со спонтанной гипертензией, а также у крыс со спонтанной гипертензией и склонностью к инсультам (SHR/OlaIpcv, SHR/NCrIPrin, SHR/NHsd, SHR/OlaIpcvPrin, SHRSP/Gla). В этой группе из 158 SNPs было найдено 8 нуклеотидных замен, относящихся к последовательностям 4 генов (*Hdac2*, histone deacetylase 2; *Hmgcr*, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase; *Ptk2*, protein tyrosine kinase 2; *Tjp2*, tight junction protein 2), ассоциированных с гипертензией (Таблица 37).

Таблица 37. Гены, ассоциированные с гипертензией и имеющие нуклеотидные замены, встречающиеся только у гипертензивных линий/сублиний крыс

символ гена	хромосома: позиция	SnPEff классификация	SNP	Замена аминокислоты	Линии крыс
<i>Hdac2</i>	20: 44812225	3 prime UTR variant	c.*251_*252 delAA		НИСАГ/Icgn SBH/Ygl
	20: 44825387	intron variant	c.284-671G>A		НИСАГ/Icgn SBH/Ygl
	20: 44835240	5 prime UTR variant	c.-103C>T		НИСАГ/Icgn SBH/Ygl
	20: 44835241	5 prime UTR variant	c.-104G>T		НИСАГ/Icgn SBH/Ygl
<i>Hmgcr</i>	2: 46599439	synonymous variant	c.1641A>G	p.Gly547Gly	НИСАГ/Icgn SBH/Ygl, SHR/OlaIpcv, SHR/NCrIPrin, SHR/NHsd, SHR/OlaIpcvPrin, SHRSP/Gla
<i>Ptk2</i>	7: 114440107	synonymous variant	c.1266A>T	p.Ile422Ile	НИСАГ/Icgn MHS/Gib
<i>Tjp2</i>	1: 249250919	synonymous variant	c.1326G>A	p.Thr442Thr	НИСАГ/Icgn SHR/OlaIpcv, SHR/NCrIPrin, SHR/NHsd, SHR/OlaIpcvPrin
	1: 249259080	missense variant	c.767G>A	p.Arg256His	НИСАГ/Icgn SHR/OlaIpcv, SHR/NCrIPrin, SHR/NHsd, SHR/OlaIpcvPrin

Большая часть из 158 SNPs, а именно 117 замен (т.е. 74%), встречаются у крыс НИСАГ и только у какой-либо одной из других взятых в анализ гипертензивных линий (Рисунок 45). Остальные 41 SNP были детектированы как у крыс НИСАГ, так и у нескольких (двух и более) других линий/сублиний гипертензивных крыс. Максимальная частота встречаемости SNPs, детектированных только у гипертензивных линий крыс, составила 0.58 (т.е. у 7 из 12 гипертензивных линий/сублиний) (Рисунок 45).

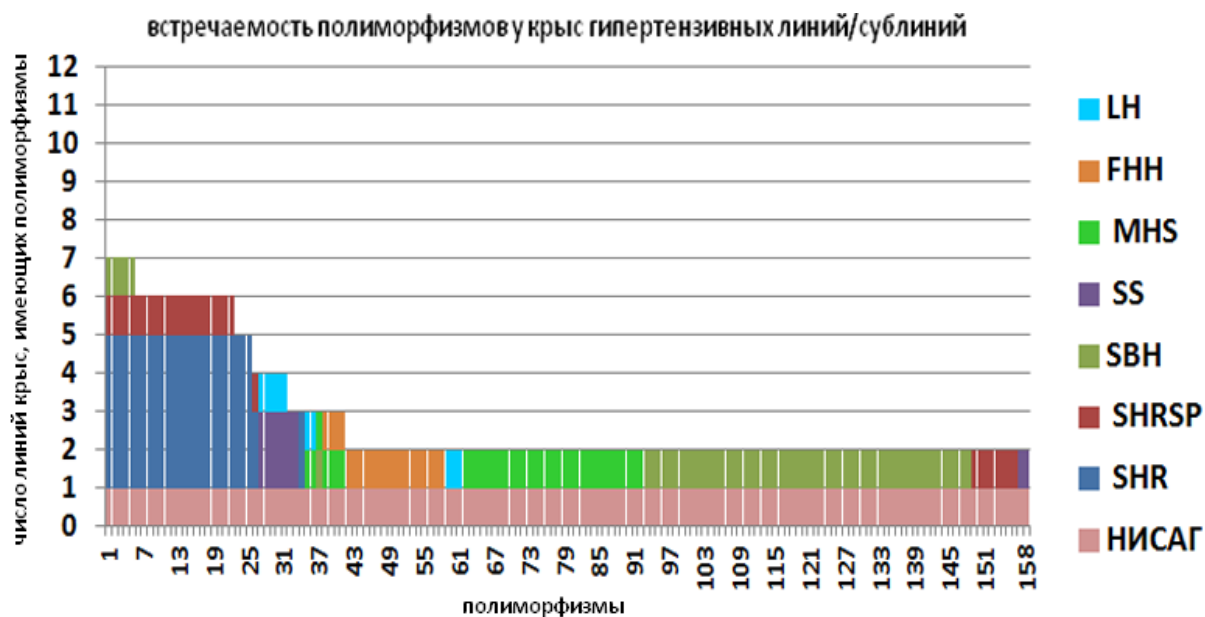


Рисунок 45. Анализ встречаемости полиморфизмов, детектированных только у крыс гипертензивных линий/сублиний. Сравнение проведено только по геномным локусам, соответствующим локусам, секвенированным при транскриптомном анализе крыс НИСАГ. Сублинии показаны одним цветом.

Следует отметить, что 5 из этих 7 линий/сублиний, несущих наиболее часто встречающиеся SNPs, были представлены сублиниями крыс, происходящих из линии SHR. Таким образом, при проведении сравнения SNPs с учетом только тех геномных локусов, которые соответствовали локусам, секвенированным при транскриптомном анализе крыс НИСАГ, не было выявлено замен, общих для всех взятых в анализ гипертензивных линий/сублиний крыс.

Описание 5 SNPs, встречающихся наиболее часто (у 7 из 12 гипертензивных линий/сублиний), а именно у крыс SBH/Ygl, SHR/OlaIpcv, SHR/NCrIPrin, SHR/NHsd, SHR/OlaIpcvPrin, SHRSP/Gla и НИСАГ/Icgn, дано в

Таблице 38. Из 5 SNPs в последовательностях 3-х генов, представленных в Таблице 38, четыре SNPs являются заменами в регуляторных последовательностях мРНК, а одна замена (в последовательности гена *Hmgcr*) является синонимичной.

Таблица 38. Характеристика SNPs, наиболее часто встречающихся у линий/сублиний гипертензивных крыс

Символ гена	Хромосома	позиция	SnPEff классификация	Замена	
				нуклеотид	аминокислота
<i>Col4a3bp</i>	2	46477897	5 prime UTR variant	c.-327delC	
<i>Fech</i>	18	59153047	3 prime UTR variant	c.*702G>A	
		59153211	3 prime UTR variant	c.*538G>A	
		59153450	3 prime UTR variant	c.*299A>G	
<i>Hmgcr</i> [#]	2	46599439	synonymous variant	c.1641A>G	p.Gly547Gly

[#]- гены, ассоциированные с гипертензией, согласно базе данных RGD.

Анализ геномных данных 11 гипертензивных линий/сублиний крыс

Для того, чтобы понять, существуют ли SNPs, общие для всех гипертензивных крыс в масштабе генома, был проведен сравнительный анализ полных геномных последовательностей 11 гипертензивных линий/сублиний крыс. Результаты показали, что и при анализе полногеномных данных общие SNPs встречаются не более, чем у 8 из 11 линий/сублиний гипертензивных крыс. Соответственно, максимальная частота встречаемости SNPs составила 0.73, и этот результат обусловлен, в первую очередь, генетическим родством различных сублиний крыс SHR (Таблица 39).

Таким образом, и при анализе геномов 11 гипертензивных линий/сублиний крыс, моделирующих различные формы гипертензии, не было найдено ни одного SNP, общего для всех 11 взятых в анализ линий/сублиний гипертензивных крыс. Полученные результаты предполагают, что гипертензия является генетически полиморфным заболеванием, не имеющим единой этиологии.

Таблица 39. Встречаемость SNPs в геномах 11 линий/сублиний гипертензивных крыс

Число линий/сублиний, имеющих SNPs	Число общих SNPs	Встречаемость SNPs в линиях/сублиниях гипертензивных крыс										
		FHH/EurMcwi	LH/MavRirc	MHS/Gib	SBH/Ygl	SHR/OlaIpcv	SHRSP/Gla	SHR/NCrPrin	SHR/NHsd	SHR/OlaIpcvPrin	SS/Jr	SS/JrHsdMcwi
2	9653	801	1077	2575	1907	424	1622	129	113	494	4939	5225
3	6795	39	6054	197	255	146	271	215	244	278	6328	6358
4	9402	10	163	107	53	9153	185	9226	9160	9226	161	164
5	50612	110	3	7	17	50602	50490	50611	50605	50607	3	5
6	2464	88	159	142	2038	2463	2463	2462	2462	2463	19	25
7	264	142	6	5	231	261	264	263	264	263	31	118
8	175	0	165	10	1	174	175	175	175	175	175	175

3.3.1.1. Обсуждение результатов анализа SNPs

Сравнение нуклеотидных вариантов, найденных в транскриптоме крыс НИСАГ, с SNPs, детектированными в других 42-х линиях и сублиниях крыс, привело к значительному сокращению списка замен, которые могут считаться значимыми при развитии гипертензии у крыс НИСАГ. Среди SNPs, найденных в нашей работе, важную роль могут играть SNPs, которые относятся к генам, ассоциированным с гипертензией, и могут оказывать негативное влияние на структуру и/или функцию белка. В нашей работе с помощью анализа в программе SIFT были найдены два таких SNPs, специфичных для крыс НИСАГ, в последовательностях генов *Eln* и *Nisch*. Полиморфизмы, найденные в генах *Eln* и *Nisch*, описаны нами впервые.

Ген *Eln* (elastin) кодирует белок эластин, который является одним из основных компонентов экстраклеточного матрикса. В нашей работе не были найдены различия в уровне транскрипции этого гена в проанализированных органах/тканях крыс НИСАГ и WAG. Однако на жесткость артериальной стенки и уровень АД могут оказывать эффект не только изменения в его

количестве, но также и изменения в структуре эластина (Wagenseil & Mecham, 2012). Так, исследование мелких артерий у крыс SHR со спонтанной гипертонией показало наличие в них реструктурированного эластина (Briones *et al.*, 2003). Найденная нами мутация в мРНК гена *Eln* является новой, но, согласно аннотации в программе SIFT, может рассматриваться как перспективная для дальнейшего исследования ее негативных эффектов на функцию белка и на структуру и/или функцию сосудов у крыс НИСАГ.

Ген *Nisch* кодирует I(1)-рецепторы имидазолина 1-го типа (I(1)-imidazoline receptors), о которых известно, что они участвуют в регуляции секреции норадреналина (Raasch *et al.*, 2003). Известно, что стимуляция центральных I(1)-рецепторов приводит к снижению тонуса периферической симпатической нервной системы (van Zwieten, 1998), индуцирует почечный диурез и натрийурез (de Andrade *et al.*, 2009), в результате чего уровень АД снижается. В миокарде I(1)-рецепторы вовлечены в процесс синтеза предсердного натрийуретического пептида (Сао *et al.*, 2004), являющегося важнейшим регулятором АД.

Следовательно, гены *Eln* и *Nisch*, имеющие SNPs, которые с высокой степенью вероятности могут оказывать негативный эффект на функцию кодируемых ими белков, и на регуляцию уровня АД, являются приоритетными для дальнейшего изучения их роли в развитии гипертензивного статуса у крыс НИСАГ.

Всего в нашей работе впервые было описано 52 полиморфизма в последовательностях 28 генов, которые ассоциированы с гипертонией (Таблица 36). Некоторые из этих SNPs находятся в кодирующих областях генов, а некоторые - в регуляторных. Как показано в ряде работ, SNPs в регуляторных областях мРНК генов могут оказывать значительное модифицирующее влияние на процессы транскрипции и трансляции, что часто приводит к различным патологиям (Danckwardt *et al.*, 2008; Greenbaum *et al.*, 2009; Han *et al.*, 2012; Hong *et al.*, 2018; Mendelova *et al.*, 2018; Saxena *et al.*, 2002), в том числе и гипертонии (Wang *et al.*, 2008). Соответственно, все

представленные в Таблице 36 полиморфизмы могут быть потенциально интересными для дальнейшего изучения их роли в развитии гипертонии у крыс НИСАГ.

Особое внимание заслуживают и полиморфизмы (158 полиморфизмов в последовательностях 86 генов), которые были найдены только у гипертензивных линий крыс. В списке этих 86-и генов присутствуют только четыре гена (*Hdac2*, *Hmgcr*, *Ptk2*, *Tjp2*), которые на сегодняшний момент времени аннотированы в базах данных как ассоциированные с гипертонией. Остальные 82 гена, представленные в данном списке, безусловно, могут рассматриваться как первоочередные гены-кандидаты для изучения их возможного влияния на развитие гипертонической болезни. Однако, следует обратить внимание на то, что общих для всех взятых в анализ гипертензивных линий крыс SNPs найдено не было. Этот результат позволяет предположить, что АГ является полиморфным заболеванием, скорее всего не имеющим единой этиологической базы, что определяет необходимость выявления специфических маркеров для различных форм гипертонии.

В настоящее время существует множество вариантов лечения АГ, тем не менее, у многих пациентов наблюдается неподдающийся медикаментозному контролю повышенный уровень АД при применении схем из 3-х и более антигипертензивных препаратов разных классов (Oparyl & Schmieder, 2015). Резистентная к лечению АГ встречается у 13,7% пациентов (Benjamin *et al.*, 2017). Уже давно было высказано предположение о том, что АГ человека является генетически гетерогенным расстройством, лечение которого следует улучшать с помощью подбора лекарств на основе генодиагностики конкретного пациента (Mann, 2003), либо с учетом генетической изменчивости в определенной популяции (группе населения), что рассматривается некоторыми авторами как более реальная задача (Jazwinska, 2001). Полученные нами результаты хорошо согласуются с этими представлениями.

3.3.2. Определение генов-кандидатов на основании оценки их вклада в межлинейные различия

Для определения генов, делающих максимальный вклад в межлинейные различия, был использован метод PLS-DA. С его помощью для каждого из пяти анализируемых органов/тканей были построены PLS-DA оси, позволяющие максимизировать расстояние между крысами НИСАГ и WAG в многомерном пространстве (Рисунок 46), а затем найдена корреляция между уровнем экспрессии генов и координатами животных вдоль первой PLS-DA оси. В результате были построены гистограммы распределения генов в зависимости от расчетных коэффициентов корреляции (Рисунок 47).

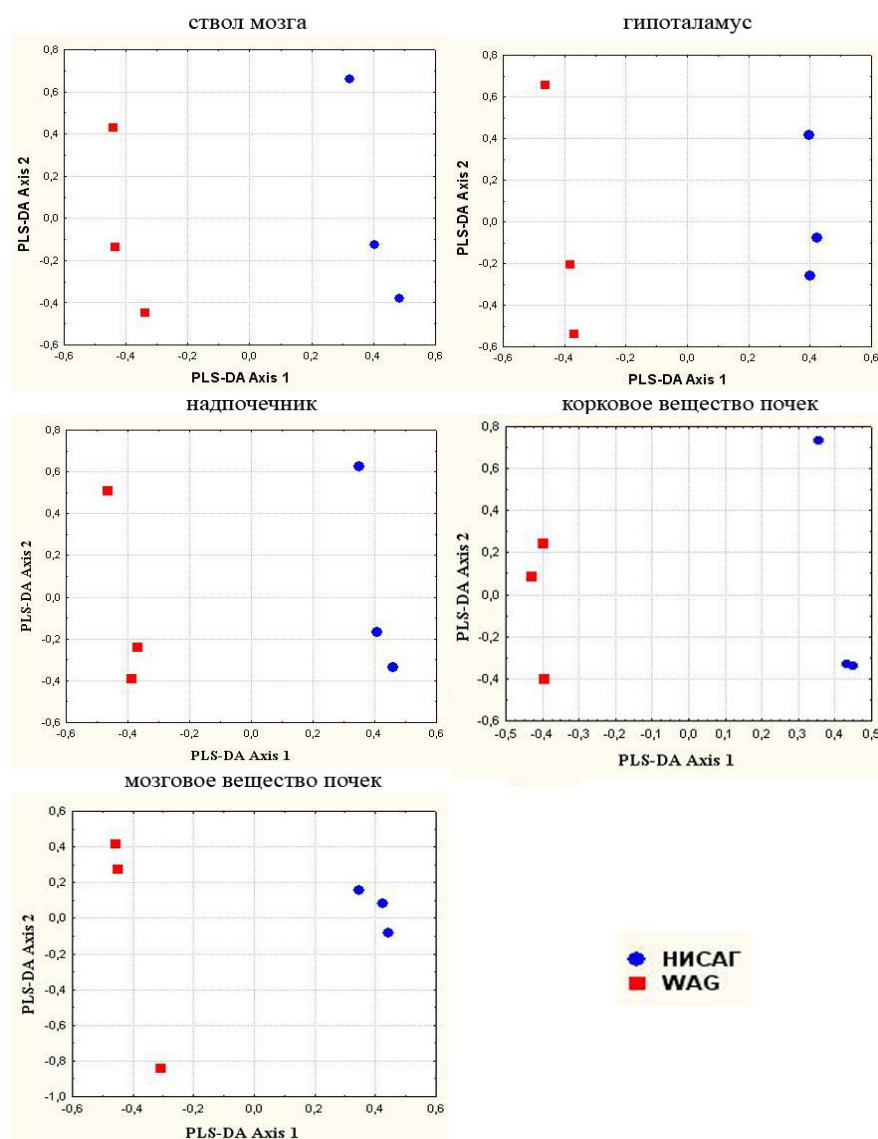


Рисунок 46. PLS-DA оси, максимизирующие расстояние между крысами НИСАГ и WAG в многомерном пространстве. В анализе было использовано по три животных в каждой группе.

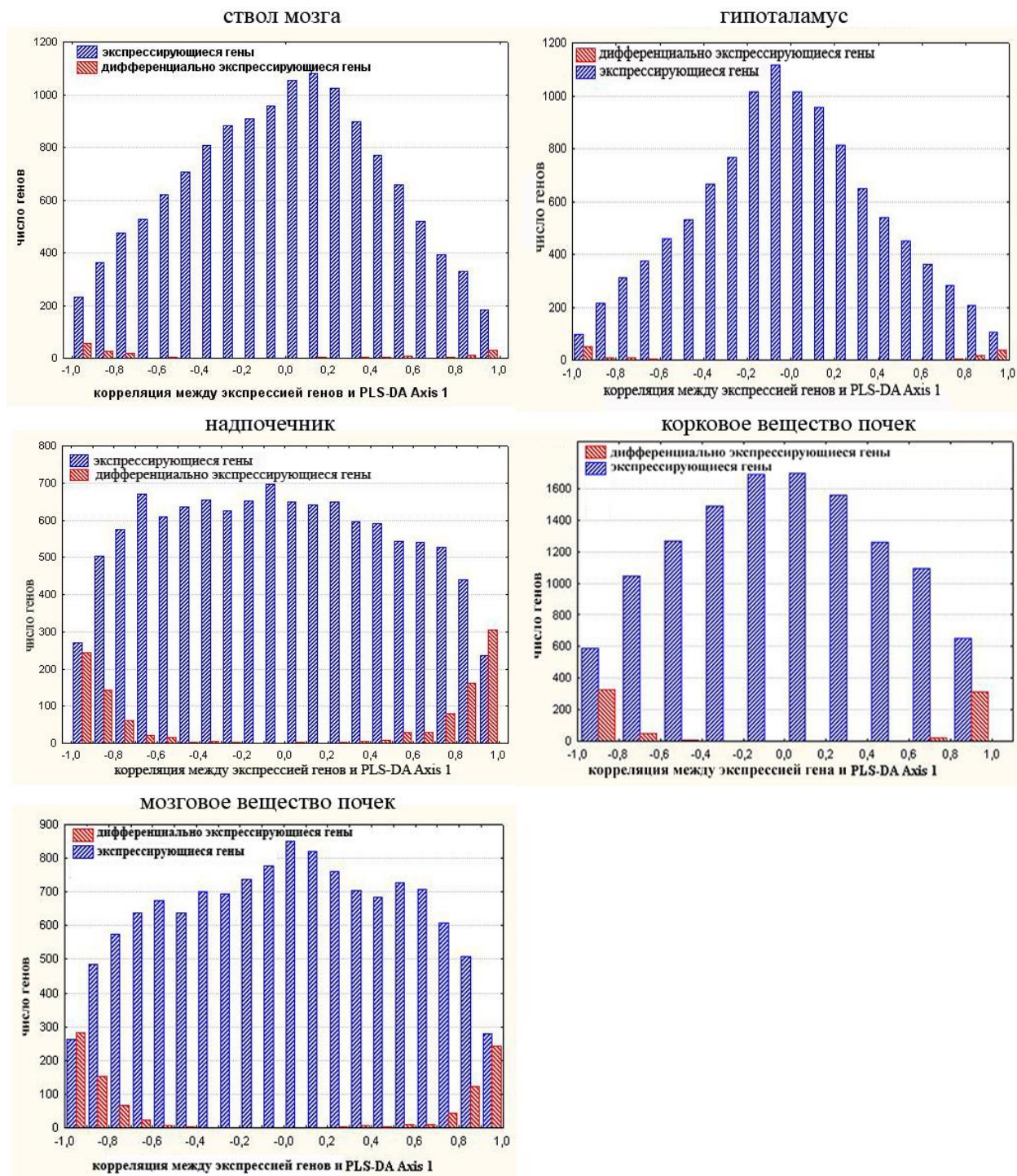


Рисунок 47. Гистограмма распределения генов, экспрессирующихся в органах/тканях крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев, в зависимости от расчетных коэффициентов корреляции

Положение дифференциально экспрессирующихся генов отмечено на Рисунке 47 красным цветом. Гены, находящиеся на гистограммах в максимально полярном положении вдоль оси X, отражающей расчетные коэффициенты корреляции, предположительно делают максимальный вклад в межлинейные различия.

ДЭГ, ассоциированные с гипертонией, которые могут делать максимальный вклад в межлинейные различия представлены в Таблице 40. Дифференциальная транскрипция некоторых из них была подтверждена методом ПЦР в реальном времени (Рисунок 48). Эти гены можно рассматривать как наиболее значимые гены-кандидаты для дальнейшего изучения механизмов развития гипертонии у крыс НИСАГ.

Таблица 40. ДЭГ, ассоциированные с гипертонией, которые могут делать максимальный вклад в межлинейные различия

символ гена	ID гена	r #	log2 (fold_change) НИСАГ/WAG	Название
ствол мозга				
<i>Chi3l1</i>	89824	-0.983	-1.36	chitinase 3-like 1
<i>F2r</i>	25439	0.973	0.81	coagulation factor II receptor
<i>Ephx2</i>	65030	0.982	4.23	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic
<i>Tlr3</i>	364594	0.989	0.96	toll-like receptor 3
гипоталамус				
<i>Ephx2</i>	65030	0.993	4.40	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic
<i>Cst3</i>	25307	-0.976	-0.59	cystatin C
<i>Ltbp2</i>	59106	-0.989	-2.88	latent transforming growth factor beta binding protein 2
надпочечник				
<i>Agt</i>	24179	0.963	2.28	angiotensinogen
<i>Avpr1a</i>	25107	0.969	1.12	arginine vasopressin receptor 1A
<i>Ephx2</i>	65030	0.994	4.37	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic
<i>Gabbr1</i>	81657	0.993	1.11	gamma-aminobutyric acid B receptor 1
<i>Hsd11b2</i>	25117	-0.971	-1.47	hydroxysteroid 11-beta dehydrogenase 2
<i>Igf1</i>	24482	-0.956	-2.12	insulin-like growth factor 1
<i>Mpo</i>	303413	0.984	4.46	myeloperoxidase
<i>S100b</i>	25742	-0.971	-1.72	S100 calcium binding protein B
<i>Serpine1</i>	24617	-0.956	-2.04	serpin peptidase inhibitor, clade E, member 1
<i>Serpine2</i>	29366	0.978	2.19	serpin peptidase inhibitor, clade E, member 2
корковое вещество почек				
<i>Ace</i>	24310	-0.919	-1.18	angiotensin I converting enzyme
<i>Acsm3</i>	24763	0.999	2.51	acyl-CoA synthetase medium-chain family member 3
<i>Adra1b</i>	24173	-0.894	-1.24	adrenoceptor alpha 1B
<i>Adra2a</i>	25083	-0.910	-1.01	adrenoceptor alpha 2A
<i>Apob</i>	54225	-0.987	-2.52	apolipoprotein B

<i>Clu</i>	24854	-0.989	-1.75	clusterin
<i>Ephx2</i>	65030	0.998	4.48	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic
<i>Glp1r</i>	25051	0.997	3.79	glucagon-like peptide 1 receptor
<i>Hpgd</i>	79242	0.994	4.30	hydroxyprostaglandin dehydrogenase 15
<i>Klk1c12</i>	292855	-0.905	-1.86	kallikrein 1-related peptidase C12
<i>Klkb1</i>	25048	0.968	2.22	kallikrein B, plasma 1
<i>Mmp9</i>	81687	-0.986	-2.49	matrix metalloproteinase 9
<i>Sncg</i>	64347	-0.913	-1.25	synuclein, gamma
<i>Tf</i>	24825	-0.977	-1.50	transferrin
<i>Tgfb2</i>	81809	0.979	1.07	transforming growth factor, beta 2
Мозговое вещество почек				
<i>Acsm3</i>	24763	0.996	3.40	acyl-CoA synthetase medium-chain family member 3
<i>Adra1b</i>	24173	-0.995	-1.31	adrenergic, alpha-1B- receptor
<i>Adra2a</i>	25083	-0.960	-1.15	adrenergic, alpha-2A- receptor
<i>Agtr1a</i>	24180	-0.893	-0.47	angiotensin II receptor, type 1a
<i>Corin</i>	289596	-0.960	-1.04	corin, serine peptidase
<i>Dio2</i>	65162	-0.967	-2.56	deiodinase, iodothyronine, type II
<i>Ebag9</i>	299864	0.928	0.49	estrogen receptor binding site associated, antigen, 9
<i>Ephx2</i>	65030	0.994	4.52	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic
<i>Pecam1</i>	29583	-0.986	-0.45	platelet/endothelial cell adhesion molecule 1
<i>Tacr3</i>	24808	-0.935	-1.22	tachykinin receptor 3
<i>Tf</i>	24825	-0.939	-1.43	transferrin

#- коэффициент корреляции между уровнем транскрипции гена и координатами животных вдоль PLS-DA Axis 1;

3.3.2.1. Обсуждение результатов определения генов-кандидатов на основании оценки их вклада в межлинейные различия

Метод PLS-DA (partial least squares discriminant analysis) часто используется для определения биомаркеров в исследованиях метаболомов (Szymanska *et al.*, 2012) и профилей экспрессии генов (Perez-Enciso & Tenenhaus, 2003). В нашей работе этот метод был дополнен корреляционным анализом. Использованный подход позволил определить гены, которые, предположительно, могут делать максимальный вклад в межлинейные различия.

В стволе мозга среди генов, охарактеризованных максимальными коэффициентами корреляции между уровнем экспрессии гена и

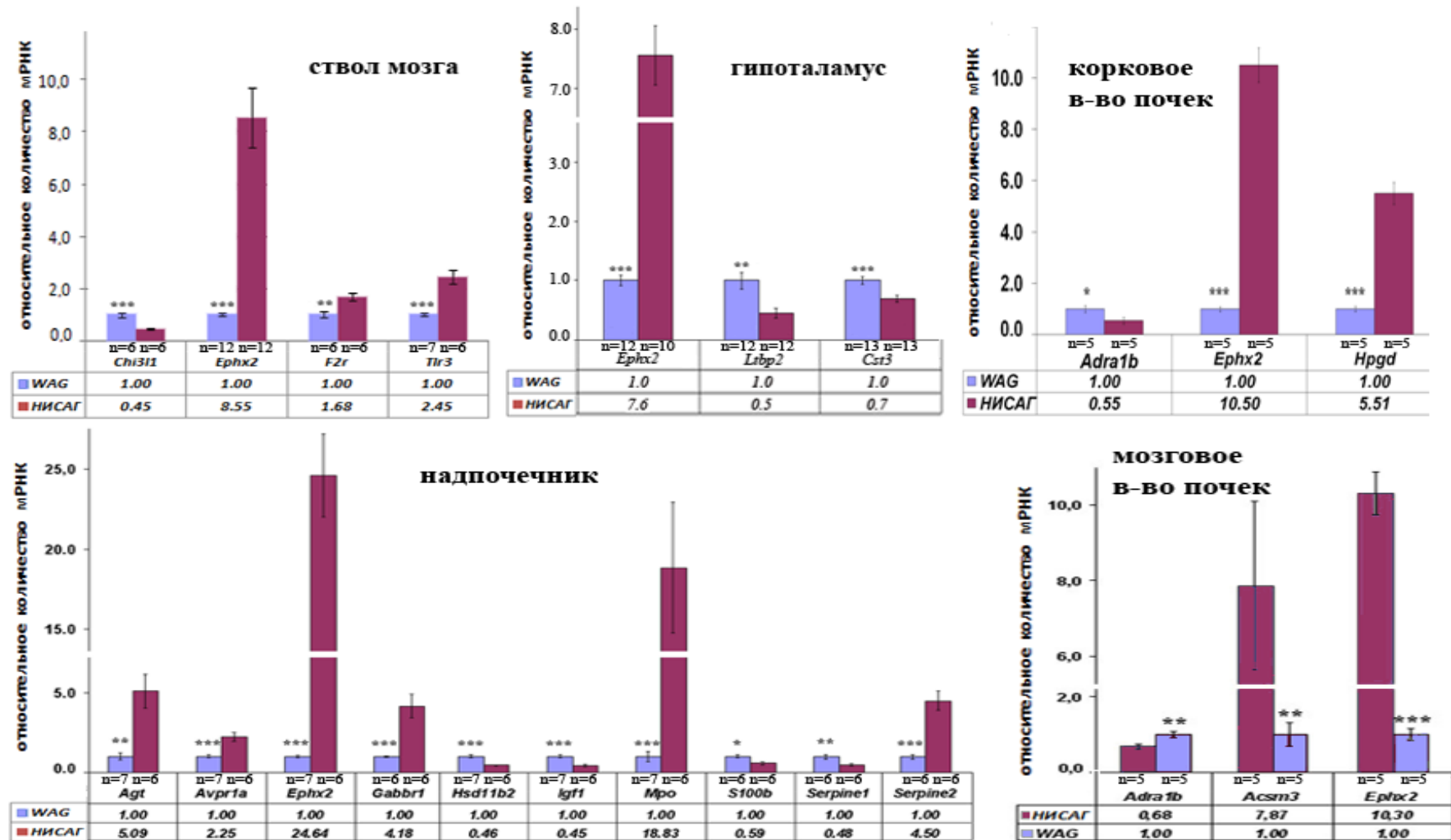


Рисунок 48. Подтверждение дифференциального уровня транскрипции генов, ассоциированных с гипертонией, которые могут делать максимальный вклад в межлинейные различия в органах/тканях крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев методом ПЦР в реальном времени. * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$;

координатами первой оси PLS-DA было определено 4 гена, ассоциированных с гипертонией: *F2r*, *Chi3l1*, *Ephx2* и *Tlr3*.

Согласно проведенной нами аннотации ДЭГ ствола мозга в Gene Ontology все четыре гена входят в группу из 53 генов, которая описывается термином 'response to stress' (Приложение, Таблица П.2). Связь генов *F2r* и *Ephx2* с регуляцией уровня АД обсуждалась выше, изменения же уровня транскрипции остальных двух генов, *Chi3l1* и *Tlr3*, как видно из обсуждения, представленного ниже, предполагает наличие нейровоспалительных процессов в стволе мозга крыс НИСАГ.

Ген *Chi3l1* кодирует белок, который в мозге млекопитающих экспрессируется астроцитами и способствует снижению нейровоспалительных процессов. CHI3L1 предложено считать потенциальной мишенью для терапевтических воздействий при нейровоспалительных процессах (Wiley *et al.*, 2015). Снижение уровня экспрессии *Chi3l1* в стволе мозга крыс НИСАГ может играть негативную роль, способствуя поддержанию нейровоспалительных процессов, которые возможны при развитии гипертонии (Carnevale *et al.*, 2012). На наличие нейровоспалительных процессов в стволе мозга крыс НИСАГ указывает и повышенный уровень экспрессии гена *Tlr3*, экспрессию которого в астроцитах связывают с ответом на развитие воспалительных процессов в мозге (Park *et al.*, 2006a; Qin & Crews, 2012).

В гипоталамусе мы выделили 3 гена (*Ephx2*, *Cst3* и *Ltbp2*), ассоциированных с гипертонией, которые могут делать максимальный вклад в межлинейные различия.

Ген *Ephx2* ранее был предложен для использования в качестве мишени при лечении гипертонии (Fang, 2006). Функции гена *Ephx2* уже обсуждались выше. В нашей работе при анализе транскриптомов гипоталамуса крыс НИСАГ и WAG кроме гена *Ephx2* было найдено еще несколько ДЭГ, относящихся к группе генов, связанных с метаболизмом арахидоновой

кислоты, что еще раз подчеркивает важность процесса синтеза EETs, стимулирующих вазорелаксацию, и динамики их деградации с участием белка sEH, кодируемого геном *Ephx2*.

Цистатин С (cystatin C) является ингибитором цистеин протеиназ. Экспрессия цистатина С защищает клетки от апоптоза в условиях окислительного стресса (Nishiyama *et al.*, 2005). Изучение гипоталамических механизмов, вовлеченных в развитие нейрогенной гипертонии у мышей, показало, что воспаление и окислительный стресс через образование активных форм кислорода могут вызывать окислительные повреждения и активацию симпатической нервной системы, что приводит к повышению уровня АД (Marques *et al.*, 2011). Таким образом, снижение уровня транскрипции гена *Cst3* в гипоталамусе крыс НИСАГ может давать вклад в развитие гипертонии, также как и повышенный уровень экспрессии гена *Ephx2*, который обсуждался выше.

Кроме того, *Ephx2* и *Cst3* входят в список из 9 ДЭГ, ассоциированных с гипертонией, которые согласно функциональной аннотации генов в Gene Ontology были также отнесены к группе, описываемой термином 'response to stress' (Приложение, Таблица П.3). Поскольку эксперимент проводился с использованием крыс, не подвергавшихся каким-либо стрессирующим факторам, мы предполагаем, что ДЭГ в этой группе, могут участвовать в процессе развития стресс-чувствительной АГ, а два из них (*Cst3* и *Ephx2*), являются наиболее значимыми.

Ген *Ltbp2* был ранее описан как биомаркер стресса в кардиомиоцитах предсердия (Maass *et al.*, 2010), а также был запатентован как биомаркер кардиоваскулярных, гематологических, неврологических, эндокринологических и урологических заболеваний (Golz *et al.*, 2012).

Таким образом, результаты проведенного обсуждения подтверждают, что гены *Ephx2*, *Cst3* и *Ltbp2*, дифференциально экспрессирующиеся у крыс НИСАГ и WAG в гипоталамусе, могут представлять интерес для дальнейшего

изучения в качестве потенциальных мишеней для терапии стресс-чувствительной формы гипертонии.

В надпочечнике два гена (*Ephx2*, и *Gabbr1*) ассоциированные с гипертонией были охарактеризованы самыми высокими коэффициентами корреляции, соответственно, их можно рассматривать как наиболее потенциально значимые гены-кандидаты для дальнейшего изучения механизмов развития гипертонии у крыс НИСАГ.

Ephx2 кодирует растворимую эпоксидгидролазу (sEH), которая метаболизирует эпоксиэйкозатриеновые кислоты, способные стимулировать релаксацию сосудов и оказывать противовоспалительное действие (Spector *et al.*, 2004). Как мы уже писали выше, sEH была ассоциирована с развитием различных форм гипертонии: спонтанной (Sellers *et al.*, 2005), индуцированной Ang II (Imig *et al.*, 2002), а также программируемой формой гипертонии (Tain *et al.*, 2015b). Показано, что дефицит растворимой эпоксидгидролазы приводит к улучшению гомеостаза глюкозы и повышению чувствительности к инсулину (Luria *et al.*, 2011). Опираясь на информацию об известных функциях sEH, можно предполагать, что повышенный уровень транскрипции гена *Ephx2* в надпочечнике крыс НИСАГ может способствовать развитию у них гипертонии.

Метаботропные GABA_B рецепторы (GABA_BRs), обильно экспрессирующиеся как в тормозных, так и в возбуждающих синапсах, изучаются в основном в мозге, где они играют важную роль в регуляции синаптической передачи импульса, модулируя пресинаптические кальциевые каналы и постсинаптические калиевые каналы (Bettler *et al.*, 2004; Chalifoux & Carter, 2011). Было показано, что активация GABA_BRs защищает нейроны от апоптоза через трансактивацию IGF1 рецептора (Tu *et al.*, 2010). Однако, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК, GABA) синтезируется не только в мозге, но и в эндокринных клетках, в том числе в хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников крысы. Но, поскольку, в мозговом веществе надпочечников нет ГАМКергических нервных волокон,

предполагается, что ГАМК может функционировать там как пара\аутокринный фактор (Harada *et al.*, 2016). Поскольку результаты нашей работы предполагают существенную роль *Gabbr1* в развитии стресс-чувствительной формы гипертонии, целесообразно рекомендовать дальнейшее изучение функционального значения повышенного уровня его транскрипции в надпочечниках крыс НИСАГ.

Генетически обусловленная повышенная реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у крыс НИСАГ может быть обусловлена изменением функции многочисленных ДЭГ, ассоциированных с ответом на гормональный стимул. Функциональная аннотация генов в Gene Ontology выявила большую группу ДЭГ, описываемую термином 'response to hormone stimulus'. Эта группа включает 25 ДЭГ, вовлеченных в ответ на воздействие кортикостерона (response to corticosteroid stimulus) (Приложение, Таблица П.4). Большинство генов в этой группе (16 из 25) имели повышенный уровень транскрипции в надпочечниках крыс НИСАГ. Почти половина ДЭГ в этой группе была ассоциирована с развитием гипертонии, а три гена (*Avpr1a*, arginine vasopressin receptor 1A; *Hsd11b2*, hydroxysteroid 11-beta dehydrogenase 2; and *Igf1*, insulin-like growth factor 1) были определены как гены, делающие максимальный вклад в межлинейные различия.

Вазопрессин является мощным аутокринным\паракринным регулятором функции надпочечников у млекопитающих. V1a рецептор, кодируемый геном *Avpr1a* (arginine vasopressin receptor 1A), экспрессируется как в корковом, так и мозговом веществе надпочечника. В корковом веществе надпочечников рецептор V1a запускает секрецию стероидов и рост коркового вещества (Guillon *et al.*, 1998). V1a рецептор экспрессируется и в гладкомышечных клетках сосудов, где он опосредует классическое вазопрессорное действие вазопрессина (Russell, 2007). Соответственно, повышенный уровень транскрипции гена *Avpr1a* может указывать на значительные изменения многих функций надпочечников у гипертензивных крыс НИСАГ.

Результаты настоящей работы показали, что уровень транскрипции гена *Hsd11b2* был значительно ниже в надпочечниках крыс НИСАГ. Эти данные хорошо согласуются с результатами предыдущих исследований, в которых был показан сниженный уровень активности 11-бета-гидроксистероид дегидрогеназы второго типа (11 β -HSD2, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2) в надпочечниках и в периферической плазме крови крыс НИСАГ по сравнению с WAG (Antonov, 2013; Antonov *et al.*, 2016). Известно, что при ингибировании либо при наличии мутаций, вызывающих потерю функции 11 β -HSD2, наблюдается сверхстимуляция минералокортикоидных рецепторов глюкокортикоидами, что приводит к более сильному повышению уровня АД, например, в ответ на увеличение количества соли в диете, что может давать вклад в развитие гипертонии человека (Ferrari, 2010). Мы предполагаем, что снижение уровня транскрипции гена *Hsd11b2* и снижение уровня активности, кодируемого им фермента, может давать значительный вклад в развитие гипертонии и у крыс НИСАГ.

Найденное нами снижение уровня транскрипции гена *Igf1* в надпочечниках крыс НИСАГ по сравнению с WAG хорошо согласуется с наблюдениями других исследователей, показавших, что экспрессия IGF1 может быть значительно снижена при гипертонии (Fernandez-Sola *et al.*, 2015). Увеличение уровня экспрессии IGF1 наблюдали у крыс, у которых вследствие односторонней адреналэктомии наблюдалось компенсаторное увеличение (рост) второго надпочечника (Jackson *et al.*, 1991). На основании этих наблюдений и того, что вес надпочечников у крыс НИСАГ достоверно больше, чем у WAG (Amstislavsky *et al.*, 2006), мы предполагаем, что снижение уровня транскрипции гена *Igf1* в надпочечниках крыс НИСАГ может иметь адаптивное значение.

В список из 10-и генов надпочечника, делающих максимальный вклад в межлинейные различия, попали три гена, ассоциированные как с гипертонией, так и с инсулинорезистентностью (*Agt*, angiotensinogen; *Ephx2*, epoxide

hydrolase 2; and *Serpine1*, serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1) .

Ангиотензиноген является субстратом ренина и предшественником Ang II, обладающего мощными вазоконстрикторными свойствами. Активация РААС является важным событием в контроле продукции активных форм кислорода, окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и развития гипертонии (Manrique *et al.*, 2009). Повышенный уровень транскрипции гена *Agt* в надпочечниках крыс НИСАГ указывает на вовлеченность РААС надпочечников в развитие стресс-чувствительной формы гипертонии крыс НИСАГ. Однако наши данные отличаются от результатов, полученных при изучении данного вопроса у крыс SHR со спонтанной гипертонией, у которых было показано снижение количества мРНК гена *Agt* в надпочечниках по сравнению с контрольными крысами WKY в возрасте 14 недель (Tamura *et al.*, 1996). Это несоответствие, вероятно, отражает одно из различий, которые имеются в механизмах развития гипертонии у крыс НИСАГ и SHR.

Serpine1, serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin или PAI1 (plasminogen activator inhibitor type 1, member 1) кодирует белок, известный как маркер коагуляции, который коррелирует со всеми компонентами синдрома инсулинорезистентности и рассматривается как фактор развития метаболического синдрома (Mertens *et al.*, 2006). Увеличение концентрации PAI1 (SERPINE1) может иметь отношение к микрососудистым осложнениям и к повышению риска развития атеросклероза (Adly *et al.*, 2014). Ингибирование PAI1 приводит к ухудшению клеточной адгезии и снижению пролиферации клеток, в частности, к редукции ангиогенеза (Gomes-Giacoia *et al.*, 2013). Таким образом, сниженный уровень транскрипции гена *Serpine1* в надпочечниках крыс НИСАГ может быть направлен на снижение ангиогенеза и микрососудистых осложнений.

Мы полагаем, что остальные ДЭГ надпочечника, перечисленные в Таблице 40, (*Mpo*, myeloperoxidase; *S100b*, S100 calcium binding protein B; and *Serpine2*, serpin peptidase inhibitor, clade E, member 2), также заслуживают

приоритетного внимания в дальнейших исследованиях молекулярных механизмов стресс-чувствительной формы гипертонии. Обсуждение их возможного вклада в этиологию заболевания дано ниже.

Миелопероксидаза (МРО) задерживает апоптоз нейтрофильных клеток и продлевает воспаление (El Kebir *et al.*, 2008). Активация МРО может давать вклад в развитие ожирения и связанную с ожирением инсулинорезистентность (Wang *et al.*, 2014). Следовательно, можно ожидать, что повышенный уровень транскрипции гена *Mpo* в надпочечниках крыс НИСАГ ассоциирован с развитием инсулинорезистентности и с воспалительными процессами.

Экспрессия гена *S100b* изучается в основном в центральной нервной системе, поскольку роль соответствующего белка S100 beta связывают с развитием и поддержкой функции нейронов (Winningham-Major *et al.*, 1989). Способность S100 beta влиять на выживание клеток зависит от его концентрации (Huttunen *et al.*, 2000). Сниженный уровень экспрессии S100 beta ассоциирован с нейропротекторным механизмом в условиях острого стресса (Ragy *et al.*, 2016). Можно предполагать, что сниженный уровень транскрипции гена *S100b* в надпочечниках крыс НИСАГ может быть связан с регуляцией механизмов, имеющих отношение к стресс-чувствительности крыс НИСАГ.

Serpine2 кодирует белок, который ассоциирован с негативной регуляцией свертываемости крови (Boulaftali *et al.*, 2010; Bouton *et al.*, 2007).

Как видно из обсуждения, приведенного выше, в надпочечнике белки, кодируемые генами, которые делают максимальный вклад в межлинейные различия и ассоциированы с гипертонией, обладают различными функциональными свойствами, и могут оказывать влияние на различные процессы, сопровождающие развитие гипертонии у крыс НИСАГ. Эти ДЭГ могут рассматриваться как наиболее значимые гены-кандидаты надпочечника для дальнейшего изучения молекулярных механизмов развития стресс-чувствительной АГ.

В корковом веществе почек максимальными коэффициентами корреляции между уровнем экспрессии гена и координатами животных вдоль первой оси PLS-DA были охарактеризованы четыре гена (*Acsm3*, *Ephx2*, *Glp1r* и *Hpgd*), ассоциированные с гипертонией. Эти гены имели повышенный уровень транскрипции у крыс НИСАГ по сравнению с WAG. Роль двух из этих генов (*Ephx2*, *Glp1r*) в развитии гипертонии уже обсуждалась выше.

Белок, кодируемый геном *Acsm3*, локализован в митохондриальном матриксе (Fujino *et al.*, 2001). Показано, что этот белок катализирует начальную реакцию метаболизма жирных кислот (Watkins *et al.*, 2007). О повышенном уровне транскрипции гена *Acsm3* сообщалось при изучении мышей с нарушенным липидным профилем (Charkoftaki *et al.*, 2017).

Ген *Hpgd* локализован в эпителиальных клетках канальцев коркового вещества и внешнего слоя мозгового вещества почки. Белок 15-PGDH, кодируемый геном *Hpgd*, вовлечен в метаболизм простагландинов, участвующих в регуляции концентрации соли, объема жидкости и поддержании оптимального уровня АД (Yao *et al.*, 2008). 15-PGDH является эндогенным ингибитором циклооксигеназы 2 (COX-2) (Liu *et al.*, 2014). Показано, что ингибирование COX-2 приводит к снижению содержания ренина и к снижению уровня АД у крыс, моделирующих реноваскулярную гипертонию (Wang *et al.*, 1999). Опираясь на эти данные, мы можем предполагать, что повышенный уровень экспрессии гена *Hpgd*, может быть адаптивным и направленным на снижение уровня АД у крыс НИСАГ.

В мозговом веществе почек приоритет был отдан трем генам (*Acsm3*, *Adra1b* и *Ephx2*). Уровень транскрипции двух из них (*Acsm3* и *Ephx2*) был повышен у крыс НИСАГ по сравнению с WAG, а уровень транскрипции гена *Adra1b* был понижен у гипертензивных животных. Возможные функциональные последствия, связанные с изменением уровня транскрипции этих генов в почках крыс НИСАГ, уже обсуждались выше.

3.3.3. Определение генов-кандидатов, дифференциально экспрессирующихся у гипертензивных крыс НИСАГ по сравнению с контрольными крысами WAG во всех изученных органах-мишенях

Определение генов, ассоциированных с гипертонией и дифференциально экспрессирующихся у гипертензивных крыс по сравнению с контрольными во всех основных органах-мишенях, может быть одним из подходов для выявления генов-кандидатов, и был нами использован. При сравнении списков ДЭГ в стволе мозга, гипоталамусе, надпочечнике, а также в корковом и мозговом веществе почек крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев было найдено 13 общих генов (Рисунок 49). Описание этих ДЭГ представлено в

Таблице 41.

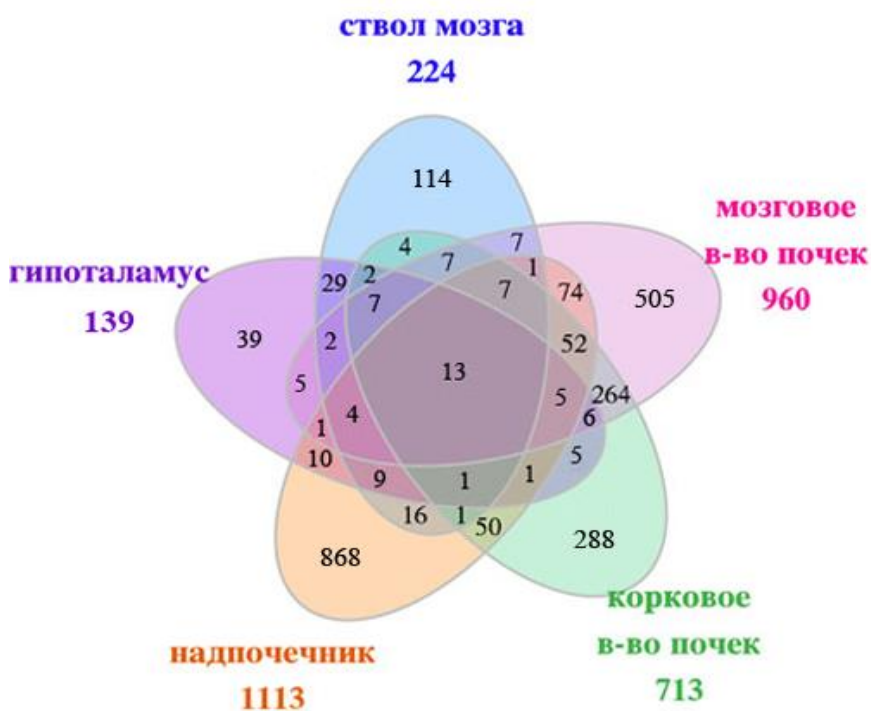


Рисунок 49.

Результат сравнения списков ДЭГ ствола мозга, гипоталамуса, надпочечника и почек гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс WAG в возрасте 3-х месяцев.

Все 13 генов характеризуются единообразным изменением уровня транскрипции во всех проанализированных органах/тканях: для 8 из них было показано повышение, а для 5-и генов было показано снижение уровня транскрипции у гипертензивных крыс НИСАГ по сравнению с уровнем транскрипции у нормотензивных крыс WAG. В последовательностях мРНК семи генов из 13 были найдены SNPs (Таблица 42).

Таблица 41. Общие гены, дифференциально экспрессирующиеся в органах крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев

символ гена	NCBI gene ID	локус [#] хром.: Mb	Название	log ₂ (fold_change)НИСАГ/WAG				
				ствол мозга	гипоталамус	надпочечник	корковое в-во почки	мозговое в-во почки
<i>Ephx2</i> *	65030	15:48.80	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic	4.23	4.39	4.37	4.48	4.52
<i>Fhit</i>	60398	15:20.54	fragile histidine triad gene	2.12	1.16	3.83	0.80	1.58
<i>Gstm4</i>	499689	2:230.30	glutathione S-transferase mu 4	-1.95	-1.77	-1.22	-0.86	-1.13
<i>Hbb-b1</i>	361619	1:175.10	hemoglobin, beta adult major chain	1.42	1.55	1.32	1.62	1.18
<i>Ifi27</i>	170512	6:136.55	interferon, alpha-inducible protein 27	0.86	1.03	1.91	1.25	0.50
<i>LOC100134871</i>	100134871	1:175.13	beta globin minor gene	3.65	3.53	3.78	3.33	2.72
<i>LOC689064</i>	689064	1:175.10	beta-globin	1.88	3.22	2.02	2.33	2.38
<i>Pyroxd2</i>	309381	1:269.41	pyridine nucleotide-disulphide oxidoreductase domain 2	-2.50	-2.88	-3.98	-1.13	-1.00
<i>Retsat</i>	246298	4:165.19	retinol saturase (all trans retinol 13,14 reductase)	1.86	1.81	2.59	1.85	2.05
<i>RT1-A1</i>	24973	20:7.47	RT1 class Ia, locus A1	1.07	0.95	1.44	1.84	1.19
<i>RT1-A2</i>	24974	20:7.43	RT1 class Ia, locus A2	-1.94	-1.85	-1.82	-1.63	-2.08
<i>RT1-S3</i>	294228	20:5.27	RT1 class Ib, locus S3	-2.02	-2.04	-0.55	-0.49	-0.96
<i>Rufy1</i>	360521	10:35.65	RUN and FYVE domain containing 1	-0.62	-0.62	-1.49	-0.66	-0.73

*- гены, ассоциированные с АГ (согласно базе данных Rat Genome Database, <http://rgd.mcw.edu/>);

- хром. – хромосома; Mb – мегабаз, т.е. миллионов нуклеотидов от начала хромосомы.

Таблица 42. SNPs в генах, дифференциально экспрессирующихся во всех изученных органах крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев

символ гена	Хро-мосо-ма	позиция	ID	глубина секвенирования	Snpeff классификация	SNP	замена аминокислоты	SIFT Score [¶]	Встречаемость в других линиях
<i>Hbb-b1</i>	1	175104490	-	860	synonymous variant	c.363A>G	p.Lys121Lys	1.000	control_rats
<i>Ifi27</i>	6	136548489	rs105377150	1638	5 prime UTR variant	c.-77T>C			control_rats
<i>Ifi27</i>	6	136554115	rs63956392	1298	start lost&splice region variant	c.1A>G	p.Met1?	0.465	control_rats
<i>LOC100134871</i>	1	175098871	-	378	3 prime UTR variant	c.*16_*17delGT			control_rats
<i>LOC100134871</i>	1	175098907	-	383	synonymous variant	c.426G>T	p.Leu142Leu	1.000	control_rats
<i>LOC100134871</i>	1	175098928	-	686	synonymous variant	c.405G>A	p.Val135Val	0.764	control_rats
<i>Pyroxd2</i>	1	269413662	novel	794	3 prime UTR variant	c.*108A>G			НИСАГ
<i>Pyroxd2</i>	1	269413821	novel	977	synonymous variant	c.1695G>A	p.Ala565Ala	1.000	НИСАГ
<i>Pyroxd2</i>	1	269414574	novel	1113	synonymous variant	c.1600C>A	p.Arg534Arg	1.000	НИСАГ
<i>Pyroxd2</i>	1	269414608	novel	901	synonymous variant	c.1566T>C	p.His522His	1.000	НИСАГ
<i>Pyroxd2</i>	1	269414611	novel	810	synonymous variant	c.1563T>C	p.Phe521Phe	1.000	НИСАГ
<i>Pyroxd2</i>	1	269416226	novel	778	synonymous variant	c.1545T>A	p.Leu515Leu	1.000	НИСАГ
<i>Pyroxd2</i>	1	269416300	novel	1064	missense variant	c.1471G>A	p.Ala491Thr	0.032	НИСАГ
<i>Pyroxd2</i>	1	269416301	novel	1075	synonymous variant	c.1470T>C	p.Tyr490Tyr	1.000	НИСАГ
<i>Pyroxd2</i>	1	269420655	novel	169	intron variant	c.1062+524G>C			НИСАГ
<i>Pyroxd2</i>	1	269421154	novel	218	intron variant	c.1062+25A>G			НИСАГ
<i>Pyroxd2</i>	1	269422161	novel	332	intron variant	c.786-363C>T			НИСАГ
<i>Pyroxd2</i>	1	269422655	novel	295	intron variant	c.786-857G>A			НИСАГ
<i>Pyroxd2</i>	1	269423697	novel	297	intron variant	c.785+154delC			НИСАГ
<i>Pyroxd2</i>	1	269426262	rs197412082	927	missense variant	c.502C>T	p.Arg168Cys	0.006	control_rats
<i>Pyroxd2</i>	1	269427256	rs197733614	44	intron variant	c.472-964T>C			control_rats
<i>Pyroxd2</i>	1	269428368	rs199126364	916	missense variant	c.421G>A	p.Val141Met	0.178	control_rats
<i>Pyroxd2</i>	1	269435628	-	71	intron variant	c.147+194T>C			control_rats

<i>Pyroxd2</i>	1	269441681	novel	197	upstream gene variant	c.-2754A>G			НИСАГ
<i>Pyroxd2</i>	1	269441761	novel	419	upstream gene variant	c.-2834C>T			НИСАГ
<i>RT1-A1</i>	20	7474973	novel	415	missense variant	c.133C>T	p.Arg45Trp	0.082	НИСАГ
<i>RT1-A1</i>	20	7477301	novel	1861	3 prime UTR variant	c.*116T>A			НИСАГ
<i>RT1-S3</i>	20	5276126	rs8146231	791	synonymous variant	c.831G>A	p.Leu277Leu	0.005	control_rats
<i>Rufyl</i>	10	35650394	-	105	downstream gene variant	c.*3865G>A			АСI/N, АСI/EurMcwi DA/BklArbNsi

[†] SIFT Score > 0.05 характеризует замену аминокислоты как TOLERATED. Это предполагает, что данная замена не должна оказывать значительного влияния на функцию белка. Полужирным шрифтом выделены значения SIFT Score, соответствующие заменам, которые программа характеризует как DELETERIOUS, т.е. данные замены предположительно могут оказывать значительное негативное влияние на функцию белка. – обозначает отсутствие идентификационного номера.

Многие из представленных в Таблице 42 SNPs (в составе мРНК генов *Pyroxd2* и *RT1-A1*) были описаны нами впервые. Три несинонимичные замены в составе последовательностей двух генов *Pyroxd2* (Ala491Thr и Arg168Cys) и *RT1-S3* (Leu277Leu) согласно анализу в программе SIFT, могут оказывать существенный эффект на структуру и/или функцию кодируемых этими генами белков. Однако, две из этих замен встречаются также и у одной или нескольких линий нормотензивных крыс и только замена с.1471G>A в последовательности мРНК гена *Pyroxd2* была описана нами впервые и является специфической для крыс НИСАГ. Несколько замен, специфических для крыс НИСАГ, были найдены и в регуляторных областях гена *Pyroxd2*, а также в 3' нетранслируемой области мРНК гена *RT1-A1*, что может иметь важное регуляторное значение при проявлении специфических для крыс НИСАГ фенотипических характеристик.

Среди генов, перечисленных в Таблице 41, только один ген, *Ephx2*, аннотирован в базе данных RGD как ассоциированный с гипертонией. Межлинейные различия в уровне его транскрипции были наиболее значимыми во всех проанализированных органах/тканях крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев по сравнению с другими генами, представленными в Таблице 41. Высокодостоверное повышение уровня транскрипции гена *Ephx2* во всех проанализированных органах/тканях гипертензивных крыс НИСАГ по сравнению с WAG было подтверждено и методом ПЦР в реальном времени (Рисунок 50).

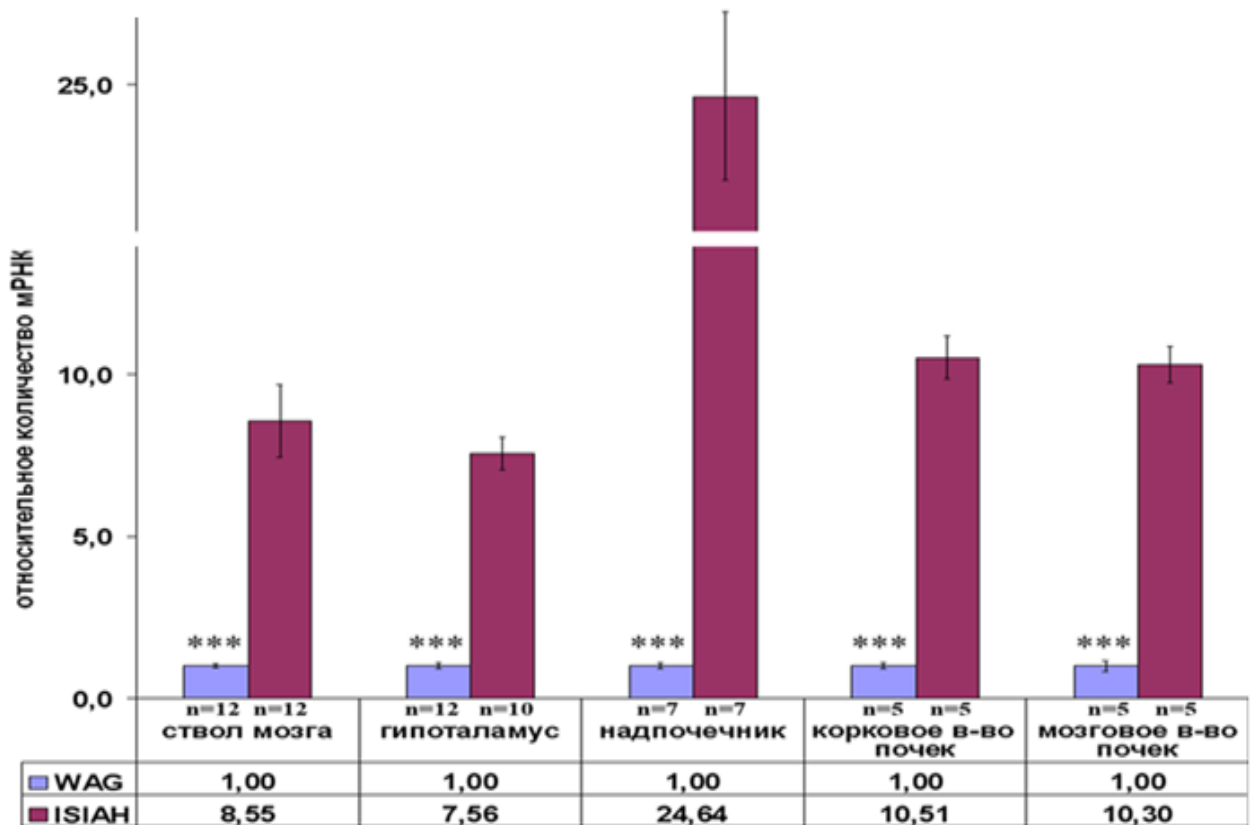


Рисунок 50. Сравнение уровня транскрипции гена *Ephx2* в стволе мозга, гипоталамусе, надпочечнике и почках гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс WAG в возрасте 3-х месяцев методом ПЦР в реальном времени. ***- $p < 0.001$.

3.3.3.1. Сравнительное измерение концентрации белка sEH в мозговом веществе почек крыс НИСАГ и WAG

Анализ выше изложенных данных показал, что одним из наиболее вероятных ключевых генов-кандидатов, которые могут оказывать

значительное влияние на развитие стресс-чувствительной формы АГ у крыс линии НИСАГ, может быть ген *Ephx2*, кодирующий растворимую эпоксидгидролазу - sEH. Нами было проведено сравнительное измерение концентрации белка sEH в мозговом веществе почек крыс НИСАГ и WAG в двух возрастных группах – в возрасте 3-х и 6-и месяцев.

Результаты измерения концентрации белка sEH у крыс НИСАГ и WAG представлены на Рисунке 51. Показано, что в мозговом веществе почки гипертензивных крыс НИСАГ концентрация белка sEH достоверно выше, чем у контрольных крыс WAG, как в возрасте 3-х месяцев ($p < 0.05$), так и у более взрослых животных в возрасте 6-и месяцев ($p < 0.05$).

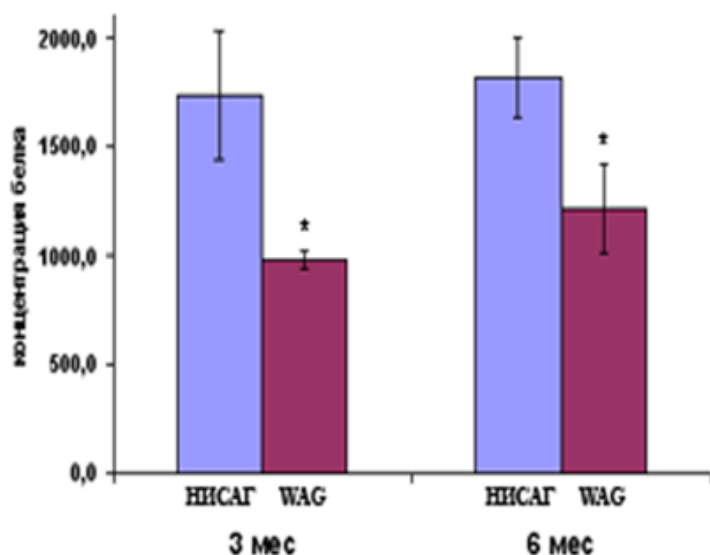


Рисунок 51.

Концентрация белка sEH (пг/100 мг ткани) в мозговом веществе почек крыс НИСАГ и WAG (по 5 животных в каждой группе).

*- $p < 0.05$.

3.3.3.2. Обсуждение результатов определения генов-кандидатов, дифференциально экспрессирующихся у гипертензивных крыс по сравнению с контрольными во всех изученных органах-мишенях

Анализ транскриптомов показал, что среди 13-и генов, имеющих дифференциальный уровень транскрипции во всех пяти проанализированных органах/тканях, только ген *Ephx2* ассоциирован с гипертонией. Во всех пяти органах/тканях уровень транскрипции гена *Ephx2* был значительно увеличен у гипертензивных крыс НИСАГ по сравнению с WAG в возрасте 3-х месяцев. Ранее, при проведении нами анализа уровня транскрипции генов в органах/тканях более взрослых крыс НИСАГ и WAG (в возрасте 6-и месяцев)

на микрочипах Illumina также было продемонстрировано достоверное повышение уровня транскрипции гена *Ephx2* в корковом и в мозговом веществе почек (Redina *et al.*, 2015), а также в стволе мозга, гипоталамусе и надпочечнике крыс НИСАГ по сравнению с WAG (неопубликованные данные). Эти наблюдения предполагают стойкое изменение (повышение) уровня экспрессии гена *Ephx2* в пяти проанализированных органах-мишенях крыс НИСАГ в процессе взросления и развития у них гипертензивного статуса.

Кроме того, с помощью метода PLS-DA (partial least squares discriminant analysis), нами выше было показано, что при анализе транскриптомов всех пяти органов/тканей крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев ген *Ephx2* был отнесен к генам, дающим максимальный вклад в межлинейные различия.

Таким образом, опираясь на полученные нами данные, ген *Ephx2* можно рассматривать как один из наиболее перспективных генов-кандидатов, вовлеченных в развитие гипертонии у крыс линии НИСАГ.

Ген *Ephx2* кодирует растворимую эпоксидгидролазу sEH. sEH катаболизирует EETs, которые синтезируясь в сосудистом эндотелии (Yu *et al.*, 2004) способствуют релаксации сосудов (Campbell & Fleming, 2010; Hercule *et al.*, 2009), участвуют в процессе нейрогенного контроля мозгового кровотока (Piff *et al.*, 2007), оказывают противовоспалительное действие, что защищает сосуды от повреждений при развитии почечных и сердечно-сосудистых заболеваний (Imig, 2005). Метаболизируя EETs с образованием неактивных производных, sEH ограничивает тем самым проявление их функциональной активности (Yu *et al.*, 2000).

Ассоциация sEH с развитием гипертонии была показана при исследовании генетических механизмов развития заболевания у разных моделей крыс – у крыс со спонтанно развивающейся гипертонией (Sellers *et al.*, 2005), при индукции гипертонии Ang II (Imig *et al.*, 2002), а также при программируемой гипертонии, развитие которой наблюдается у потомков

крыс в результате разных воздействий в период беременности (Tain *et al.*, 2015b).

Показано, что ингибиторы sEH понижают уровень АД, как у мышей, так и у крыс с индуцированной гипертензией (Jung *et al.*, 2005; Loch *et al.*, 2007), при этом почки, сердце и сосуды сохраняются от повреждающего воздействия высокого АД (Honetschlagerova *et al.*, 2011; Huang *et al.*, 2007; Imig, 2005; Li *et al.*, 2008; Qiu *et al.*, 2011). У мышей, нокаутных по гену *Ephx2*, наблюдали не только пониженный уровень АД, но и снижение проявления воспалительных реакций, отсутствие аритмии и сердечной недостаточности, уменьшение степени повреждений в почках (Manhiani *et al.*, 2009; Monti *et al.*, 2008). У мышей, моделирующих инсулинрезистентность, также была показана важная роль sEH. При экспериментально вызванном понижении уровня sEH у них наблюдали улучшения в работе инсулинового сигнального пути, что сопровождалось уменьшением концентрации глюкозы в плазме крови (Luria *et al.*, 2011). Было показано, что при ингибировании sEH наблюдается замедление развития атеросклеротических нарушений сосудов (Shen *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2015) и предотвращается развитие сердечно-сосудистых заболеваний (Qiu *et al.*, 2011). Показано, что при использовании ингибиторов sEH в префронтальной коре у мышей наблюдается усиление синаптической нейротрансмиссии и пластичности (Wu *et al.*, 2015). Снижение уровня sEH оказывает защитное действие в условиях развития ишемии мозга (Simpkins *et al.*, 2009). Например, при использовании ингибитора sEH t-AUCB (trans-4-[4-(3-adamantan-1-yl-ureido)-cyclohexyloxy]-benzoic acid) наблюдали нейропротекторный эффект, который являлся результатом воздействия на многие компоненты мозга, включая нейроны, астроциты и микроциркуляторные процессы (Shaik *et al.*, 2013).

Ранее было показано, что снижение кровотока в мозговом веществе почек может быть достаточным событием для формирования почечной дисфункции и развития АГ (Cowley *et al.*, 1995). Предполагается, что одной из основных причин возникновения дисфункции и снижения кровотока в мозговом

веществе почки может быть наличие окислительного стресса, развитие которого связывают с образованием ROS, а процесс восстановления водно-солевого гомеостаза связывают с синтезом оксида азота (NO) (Cowley *et al.*, 2015; O'Connor & Cowley, 2010). Существует мнение, что EETs могут активировать эндотелиальную NO-синтазу (eNOS), в результате чего и запускается процесс релаксации сосудов (Hercule *et al.*, 2009).

Полученные нами результаты хорошо согласуются с этими представлениями о механизмах развития гипертонии - в мозговом веществе почек крыс НИСАГ по сравнению с WAG был показан повышенный уровень транскрипции гена *Ephx2* и повышенная концентрация кодируемого им белка sEH, а также был детектирован сниженный уровень транскрипции гена *Nos3*, кодирующего эндотелиальную NO-синтазу. Эти результаты позволяют предполагать наличие окислительного стресса, снижение синтеза оксида азота и пониженного уровня кровотока в мозговом веществе почек гипертензивных крыс НИСАГ в возрасте 3-х месяцев. Кроме того, ранее было показано, что в плазме крови крыс НИСАГ биодоступность оксида азота снижена по сравнению с нормотензивным контролем (Bobko *et al.*, 2005), что позволяет предполагать у них наличие окислительного стресса не только в мозговом веществе почек. Возможно, эти события являются критическими при развитии гипертонии у крыс НИСАГ.

В нескольких работах при анализе популяций человека было показано, что полиморфизмы гена *EPHX2* ассоциированы с риском ишемического инсульта (Fava *et al.*, 2010; Gschwendtner *et al.*, 2008; Yi *et al.*, 2015) и частично объясняют вариабельность генетической предрасположенности к развитию острых ишемических повреждений мозга, а также успешность восстановительного периода (Koerner *et al.*, 2007). Полиморфизмы в кодирующей и в регуляторных областях гена *Ephx2*, способные оказывать влияние на количество и активность sEH, были описаны и у крыс SHR со спонтанной гипертонией (Corenblum *et al.*, 2008; Fornage *et al.*, 2002).

Однако, в нашей работе в последовательности мРНК гена *Ephx2* у крыс

НИСАГ SNPs не были определены. Это позволяет нам предполагать, что функция белка sEH у крыс НИСАГ не изменена, а высокодостоверное повышение уровня транскрипции гена *Ephx2* во всех проанализированных органах/тканях крыс НИСАГ, вероятно, может быть связано с особенностями последовательности промоторного района этого гена, либо можно предположить изменения в механизмах сигнальной регуляции его экспрессии. Основанием для второго предположения могут служить имеющиеся у нас данные о локализации гена *Ephx2* в генетическом локусе (QTL) хромосомы 15, который был нами ассоциирован с концентрацией кортикостерона в плазме крови при воздействии эмоционального стресса (Redina *et al.*, 2010), а также данные о том, что при воздействии эмоционального стресса уровень транскрипции гена *Ephx2* в мозговом веществе почек крыс НИСАГ достоверно увеличивается, при том, что в мозговом веществе почек крыс WAG при стрессе уровень транскрипции гена *Ephx2* достоверно снижается (Абрамова *и др.*, 2013).

Многие исследователи склонны считать, что sEH может рассматриваться как перспективная мишень для фармацевтического воздействия, направленного на лечение гипертонии (Chiamvimonvat *et al.*, 2007; Fang, 2006), сердечно-сосудистых заболеваний (Ni *et al.*, 2011), ишемии мозга (Zhang *et al.*, 2008), а также мозгового инсульта (Zhang *et al.*, 2007).

На основании полученных нами результатов, можно сделать вывод о том, что ген *Ephx2* следует рассматривать как один из ключевых генов-кандидатов, вовлеченных в развитие гипертонии у крыс линии НИСАГ, что хорошо согласуется с результатами исследований, проведенных в других лабораториях и на других линиях экспериментальных животных, моделирующих развитие разных форм гипертонической болезни.

Что касается остальных генов, перечисленных в Таблице 41, то некоторые из них, вероятно, также могут быть потенциально интересными, так как их экспрессия значительно изменена во всех проанализированных органах крыс НИСАГ. Несмотря на то, что эти гены к настоящему времени не

ассоциированы с гипертонией, необходимо помнить, что список генов, имеющих отношение к развитию гипертонической болезни, постоянно дополняется новыми генами, а четыре гена из списка в Таблице 41 пока практически совсем не изучены.

Интерес могут представлять и SNPs, найденные в трех (*Pyroxd2*, *RT1-A1*, *Rufy1*) из семи генов, представленных в Таблице 42. В двух из них (*Pyroxd2* и *RT1-A1*) несколько SNPs были описаны впервые и не встречались у нормотензивных линий крыс. Один из таких нуклеотидных вариантов в гене *Pyroxd2* (с.1471G>A, р.Ala491Thr) приводит к замене аминокислоты и, согласно анализу в программе SIFT, может оказывать негативный эффект на структуру и/или функцию соответствующего белка. SNP в гене *Rufy1* был ранее описан для линий крыс ACI/N, ACI/EurMcwi и DA/BklArbNsi. Известно, что крысы линии ACI характеризуются не только развитием спонтанных опухолей, но также хроническими заболеваниями почек, гипотонией, сниженной секрецией инсулина и непереносимостью глюкозы (Festing, 1979; Solberg Woods *et al.*, 2012). Таким образом, есть некоторая вероятность того, что данный полиморфизм в генотипе крыс НИСАГ может нести функциональную нагрузку, имеющую прямое или косвенное отношение к наблюдаемым у них фенотипическим отклонениям, имеющим отношение к гипертензивному статусу.

3.3.4. Определение позиционных генов-кандидатов

Результаты выполненной работы позволили собрать данные для эффективного поиска позиционных генов-кандидатов в локусах, ассоциированных с уровнем АД в покое и при стрессе, а также с признаками, сопровождающими развитие гипертензивного статуса крыс НИСАГ. Уровень АД является количественным признаком и контролируется многими генами. В настоящей работе был использован интегративный геномно-транскриптомный подход для определения позиционных генов-кандидатов количественных признаков, описанный нами в главе 1.16. и схематически представленный на Рисунке 12. Этот подход, объединяет выявление

генетических локусов, ассоциированных с изучаемым признаком (QTL анализ), и определение ДЭГ в найденных генетических локусах.

В результате проведенной работы нам удалось выявить позиционные гены-кандидаты в локусе на хромосоме 11, ассоциированном с уровнем АД в покое, и в локусе на хромосоме X, ассоциированном с приростом уровня АД при стрессе.

3.3.4.1. Определение позиционных генов-кандидатов в QTL, ассоциированном с АД в покое у крыс F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев

Результаты QTL анализа показали, что статистически наиболее вероятный генетический локус, ассоциированный с базальным уровнем АД у крыс НИСАГ в возрасте 3-4-х месяцев, расположен на хромосоме 11 в районе 36-64 Мб. Этот локус практически полностью совпал с QTL, который был ассоциирован с признаком относительного веса почек. Как уже обсуждалось выше, признак 'относительный вес почек' в данном случае может быть использован как вспомогательный фенотип для поиска генов-кандидатов, регулирующих АД в покое у крыс НИСАГ.

Анализ транскриптомов коркового и мозгового вещества почек крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев позволил определить в данном локусе гены, дифференциально экспрессирующиеся в почках крыс этих линий, и проанализировать известные функции найденных ДЭГ для выявления генов, контролирующих каждый из признаков, либо гены с плеiotропным действием, способные оказывать влияние на проявление обоих признаков.

В результате анализа транскриптомов в QTL на хромосоме 11, были определены 6 ДЭГ в корковом веществе почек, и 3 ДЭГ в мозговом веществе почек крыс НИСАГ и WAG (Таблица 43).

Три гена (*Rcan1*, *Mx2*, и *Tmprss2*) являлись дифференциально экспрессирующимися как в корковом, так и в мозговом веществе почек. Ген *Rcan1* имел сниженный уровень транскрипции в обеих структурах почек крыс НИСАГ по сравнению с контрольными крысами WAG. Для остальных генов

был детектирован повышенный уровень транскрипции, как в корковом, так и в мозговом веществе почек крыс НИСАГ (Таблица 43). Генетические локусы, ассоциированные с двумя признаками, и положение в них ДЭГ показано на Рисунке 52.

Согласно аннотациям, имеющимся в базе данных RGD, представленные в Таблице 43 гены не были ранее ассоциированы с гипертонией или с заболеваниями почек, однако, предполагается, что один из них (*Rcan1*) связан с развитием заболеваний нервной системы. С помощью метода ПЦР с детекцией в реальном времени были подтверждены межлинейные различия в уровне его транскрипции, как в корковом, так и в мозговом веществе почек крыс НИСАГ и WAG (Рисунок 53).

Таблица 43. Гены, дифференциально экспрессирующиеся в почках крыс НИСАГ и WAG и локализованные на хромосоме 11 в генетическом локусе, ассоциированном с относительным весом почек и уровнем АД в покое

Символ гена	Mb*	log2 (fold change) НИСАГ/WAG	q_value	ID гена	Название
Корковое вещество почек					
<i>Kcne1</i>	36.10	2.89	0.0018	25471	potassium voltage-gated channel subfamily E regulatory subunit 1
<i>Rcan1</i> [#]	36.15	-0.88	0.0018	266766	regulator of calcineurin 1
<i>Mx1</i>	41.40	1.32	0.0018	24575	myxovirus (influenza virus) resistance 1
<i>Mx2</i>	41.55	3.40	0.0018	286918	myxovirus (influenza virus) resistance 2
<i>Tmprss2</i>	41.57	0.91	0.0018	156435	transmembrane protease, serine 2
<i>RGD1559516</i>	43.72	1.23	0.0059	498068	similar to ribosomal protein S2
Мозговое вещество почек					
<i>Rcan1</i> [#]	36.15	-0.58	0.0094	266766	regulator of calcineurin 1
<i>Mx2</i>	41.55	1.33	0.0016	286918	myxovirus (influenza virus) resistance 2
<i>Tmprss2</i>	41.57	0.45	0.0383	156435	transmembrane protease, serine 2

* - положение гена на хромосоме 11 указано в мегабазах; [#] - гены, ассоциированные с заболеваниями нервной системы;

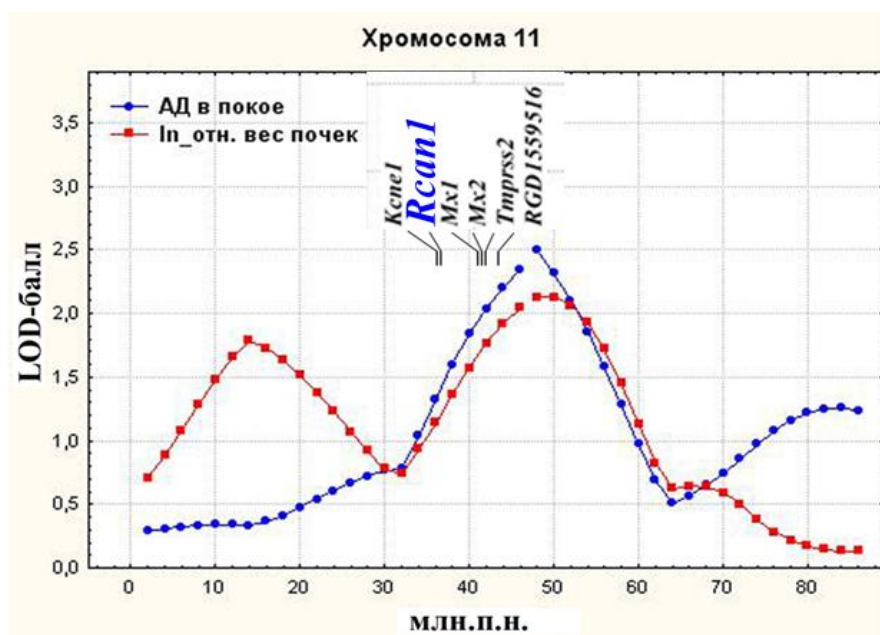


Рисунок 52. Гены, дифференциально экспрессирующиеся в почках крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев и находящиеся на хромосоме 11 в локусе, ассоциированном с признаками «АД в покое» и «относительный вес почек».

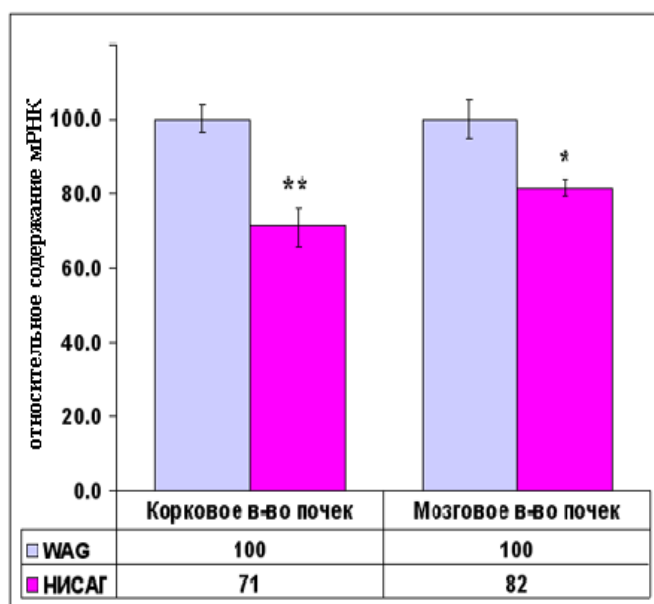


Рисунок 53. Измерение уровня транскрипции гена *Rcan1* в корковом и мозговом веществе почек крыс НИСАГ и WAG методом ПЦР в реальном времени (в каждой группе по 5 животных). * - $p=0.016$; ** - $p=0.008$ (U-тест Манна-Уитни);

Нуклеотидные замены, имеющиеся в генотипе крыс НИСАГ, но не детектированные в генотипе крыс WAG, были найдены в последовательностях мРНК трех генов (*Rcan1*, *Mx2* и *Tmprss2*) (Таблица 44).

Таблица 44. Полиморфизмы, найденные в ДЭГ, локализованных в QTL на хромосоме 11

символ гена	позиция	ID	глубина секвенирования	SnEff классификация	SNP	замена аминокислоты	SIFT Score	встречаемость в других линиях
<i>Rcan1</i>	36149810	-	689	synonymous variant	c.294G>A	p.Pro98Pro	1.00	novel
<i>Mx2</i>	41546241	-	279	5 prime UTR variant	c.-67A>G			control_rats
<i>Mx2</i>	41556180	-	241	missense variant	c.606C>A	p.Asn202Lys	1.00	control_rats
<i>Mx2</i>	41562284	rs106308288	398	missense variant	c.1111C>T	p.Leu371Phe	0.74	control_rats
<i>Mx2</i>	41562295	rs105607139	390	synonymous variant	c.1122T>C	p.Ile374Ile	1.00	control_rats
<i>Mx2</i>	41568301	-	752	synonymous variant	c.1629G>C	p.Val543Val	1.00	novel
<i>Mx2</i>	41568353	rs106518450	803	missense variant	c.1681G>T	p.Ala561Ser	0.90	control_rats
<i>Tmprss2</i>	41574536	rs13451606	263	3 prime UTR variant	c.*1408T>C			control_rats
<i>Tmprss2</i>	41574674	rs13451607	491	3 prime UTR variant	c.*1270A>C			control_rats
<i>Tmprss2</i>	41574720	rs13451540	313	3 prime UTR variant	c.*1224T>C			control_rats
<i>Tmprss2</i>	41574745	-	355	3 prime UTR variant	c.*1198delT			control_rats
<i>Tmprss2</i>	41575070	rs13451539	548	3 prime UTR variant	c.*874A>T			control_rats
<i>Tmprss2</i>	41575105	rs13451605	364	3 prime UTR variant	c.*839A>G			control_rats
<i>Tmprss2</i>	41575252	rs107011669	549	3 prime UTR variant	c.*692T>C			control_rats
<i>Tmprss2</i>	41576681	rs197779187	45	downstream gene variant	c.*414G>A			control_rats

SNP в последовательности мРНК гена *Rcan1* (с.294G>A, p.Pro98Pro) и один из нуклеотидных вариантов в последовательности мРНК гена *Mx2* (с.1629G>C, p.Val543Val), приводящие к синонимичным заменам аминокислот, были описаны впервые, остальные SNPs были ранее найдены у крыс нормотензивных линий. Согласно критериям, принятым в программе SIFT, ни одна из замен аминокислот, представленных в Таблице 44, не должна оказывать негативное действие на структуру и/или функцию белка. Несколько нуклеотидных замен, выявленных в последовательности мРНК гена *Tmprss2*, локализованы в регуляторной 3'-нетранслируемой области гена, а одна из них (rs197779187) охарактеризована как "downstream gene variant". Эта характеристика предполагает, что данный SNP может оказывать модифицирующий эффект на рядом лежащие гены, т.е. данный SNP гипотетически может модифицировать экспрессию гена *Mx2*.

3.3.4.1.1. Обсуждение результатов определения позиционных генов-кандидатов в QTL, ассоциированном с уровнем АД в покое у крыс F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев

Найденный нами локус на хромосоме 11, ассоциированный с двумя признаками (уровнем АД в покое и относительным весом почек) у крыс НИСАГ практически совпадает с локусом, который был ассоциирован с уровнем АД у крыс SS с соль-чувствительной гипертензией, в котором также как и у крыс НИСАГ присутствие аллелей крыс SS было ассоциировано со снижением уровня АД (Herrera *et al.*, 2006). Влияние аллелей крыс НИСАГ и WAG на фенотипические признаки (АД в покое, вес почек, вес тела и относительный вес почек) в группе самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев представлено в Таблице 45. Видно, что у животных, имеющих в локусе хромосомы 11 оба аллеля крыс НИСАГ, уровень АД в покое снижен, а вес почек увеличен, относительный же вес почек снижается у гетерозигот, что, вероятно, происходит за счет увеличения у гетерозигот веса тела.

Таблица 45. Влияние аллелей крыс НИСАГ и WAG на фенотипические признаки в группе самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев

Хромосома, маркер	Признак	Генотип		
		Н/Н М ± SEM n	Н/W М ± SEM n	W/W М ± SEM n
11, D11Rat7	АД в покое	157.12 ± 2.72* 26	156.27 ± 2.15 55	169.50 ± 4.09 ^{††} 20
	Относительный вес почек	0.618 ± 0.011 ^{††} 26	0.582 ± 0.006 54	0.615 ± 0.016 20
	Вес тела	253.03 ± 6.58 26	260.31 ± 5.10 54	241.25 ± 6.62 [†] 20
	Вес почек	1.56 ± 0.04* 26	1.52 ± 0.03 56	1.44 ± 0.04 20

Н/Н – гомозигота по аллелю крыс НИСАГ; Н/W – гетерозигота; W/W – гомозигота по аллелю крыс WAG;

* - p<0.05 по сравнению с генотипом W/W (*t*-критерий Стьюдента);

† - p<0.05; †† - p<0.01 по сравнению с генотипом Н/W (*t*-критерий Стьюдента);

Анализ уровня транскрипции генов в корковом и мозговом веществе почек крыс НИСАГ и WAG позволил выявить 6 ДЭГ, локализованных в обсуждаемом QTL на хромосоме 11. Один из этих генов (*RGD1559516*) мало изучен, и функции кодируемого им белка неизвестны. Остальные пять генов, кодируют белки, имеющие функциональную аннотацию, которая и будет рассмотрена ниже для выявления в данном локусе возможных генов-кандидатов, имеющих отношение к фенотипическому проявлению картированных в QTL признаков.

Ген *Kcne1* кодирует белок, вовлеченный в регуляцию транспорта ионов в проксимальных канальцах почек. Он играет важную роль в поддержании гомеостаза калия в организме. Однако, на модели нокаутных по данному гену мышей было показано, что отсутствие функции гена приводит к снижению объема жидкости в организме и к увеличению гематокрита (Vallon *et al.*, 2001), но уровень АД у мышей *kcne1*^{-/-} не отличается от уровня АД у контрольных животных (Arrighi *et al.*, 2001).

Rcan1 (regulator of calcineurin 1) известен как негативный регулятор кальцинейрина, являющегося кальций–зависимой фосфатазой. Кальцинейрин

вовлечен в процесс развития гипертрофии гломерул и синтез экстраклеточного матрикса, что было показано на крысах с индуцированной диабетической нефропатией (Gooch *et al.*, 2003). Известно, что ингибиторы кальцинейрина усиливают симпатическую нейротрансмиссию в почках, и при этом наблюдается повышение уровня АД (Zhang & Victor, 2000). Соответственно, ослабление ингибирующего влияния *Rcan1*, которое можно предполагать в нашем эксперименте, должно поддерживать повышенный уровень активности кальцинейрина и оказывать обратный эффект, т.е. приводить к гипертрофии почек, но снижать уровень симпатической активации и уровень АД, что мы и наблюдаем в эксперименте. Таким образом, снижение уровня транскрипции гена *Rcan1* в почках крыс НИСАГ, вероятно, является важным адаптивным событием, так как направлено на снижение симпатической стимуляции почки при имеющейся у крыс НИСАГ повышенной активности симпатической нервной системы. Перечисленные выше функции белка, кодируемого геном *Rcan1*, позволяют нам сделать вывод о том, что этот ген является перспективным геном-кандидатом в QTL на хромосоме 11.

Функции белков, кодируемых генами *Mx1* и *Mx2*, связаны с контролем устойчивости организма к вирусным инфекциям. *Mx1* кодирует белок, являющийся маркером активности интерферона (Holzinger *et al.*, 2007). Активацию *Mx1* можно вызвать с помощью экзогенного интерферона (Kitaya *et al.*, 2007), а также при активации врожденного иммунитета, например, при заболеваниях почек в результате вирусной инфекции, приводящей к развитию гломерулонефрита (Watanabe *et al.*, 2013).

С помощью интерферона активируется и ген *Mx2* (Asano *et al.*, 2003), но кодируемый им белок МхВ характеризуется и обычными клеточными функциями, не имеющими отношения к вирусным инфекциям, например, он участвует в регуляции эффективности и/или кинетике ядерно-цитоплазматического транспорта и в контроле клеточного цикла (King *et al.*, 2004).

Повышение уровня транскрипции генов *Mx1* и *Mx2* было отмечено при изучении и аутоиммунных заболеваний (Oertelt *et al.*, 2005). Мы уже писали выше, что у крыс НИСАГ иммунная система играет важную роль в процессе развития гипертонии, также как и у линий крыс, моделирующих другие формы гипертонической болезни (Schiffrin, 2013), связь развития эссенциальной гипертонии с аутоиммунными заболеваниями также показана (Rodriguez-Iturbe *et al.*, 2014b).

Возможно, повышенный уровень транскрипции генов *Mx1* и *Mx2*, показанный в почках крыс НИСАГ, указывает на повышение уровня интерферона, являющегося маркером наличия воспалительных процессов, что часто наблюдается при развитии гипертонии (Blasi *et al.*, 2003; Ruiz-Ortega *et al.*, 2006). Это предположение хорошо согласуется с результатами электронномикроскопических исследований почек крыс НИСАГ в возрасте 6-и месяцев, показавшими наличие в почках крыс НИСАГ многочисленных структурных изменений, которые указывают на развитие гломерулярного и реномедулярного склероза (Филюшина *и др.*, 2013; Шмерлинг *и др.*, 2001). Повышенный уровень транскрипции гена *Mx2* был ранее показан в корковом веществе почек крыс НИСАГ по сравнению с WAG и в возрасте 6-и месяцев (Redina *et al.*, 2015). Соответственно, повышение уровня транскрипции генов *Mx1* и *Mx2* в почках крыс НИСАГ в возрасте 3-х месяцев может быть связано с воспалительными процессами, которые к возрасту 6-и месяцев становятся причиной развития нефросклероза у крыс НИСАГ.

У нокаутных мышей (*Tmprss2*^{-/-}) структурных изменений в почках найдено не было. Предполагается, что функции сериновой трансмембранной протеазы 2, кодируемой геном *Tmprss2*, могут быть связаны с обеспечением жизнеспособности организма в условиях стресса, а также при развитии заболеваний (Kim *et al.*, 2006), однако сообщений о возможной связи гена *Tmprss2* с развитием гипертонии не имеется.

Впервые описанные полиморфизмы в последовательностях мРНК генов *Rcan1* и *Mx2* приводят к синонимичным заменам аминокислот, тем не менее,

показано, что такие замены могут влиять как на стабильность мРНК, так и на конформацию белков и их регуляцию (Sauna & Kimchi-Sarfaty, 2011). Поэтому SNPs в генах *Rcan1* и *Mx2*, впервые детектированные в геноме крыс НИСАГ, могут быть потенциально интересными для определения их возможного влияния на уровень транскрипции этих генов и функцию кодируемых ими белков.

3.3.4.2. Определение позиционных генов-кандидатов в QTL, ассоциированном с увеличением уровня АД при стрессе у крыс F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев

При проведении QTL анализа с использованием самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев были выявлены три генетических локуса (на хромосомах 11, 15 и X), в которых присутствие аллелей крыс НИСАГ ассоциировано с достоверным увеличением уровня АД при воздействии рестрикционного стресса. В этих районах хромосом могут находиться гены, обуславливающие повышение АД при стрессе, и логично предположить, что некоторые из этих генов могут быть ключевыми для формирования стресс-чувствительного статуса крыс НИСАГ.

Как мы уже отмечали выше, для некоторых признаков, в том числе и для признака «прирост уровня АД при стрессе», найти связь с уровнем экспрессии генов напрямую практически невозможно. Эта проблема решается через определение вспомогательного фенотипа, т.е. признака, который имеет отношение к регуляции проявления основного признака и картируется в те же генетические районы хромосом.

В нашей работе на хромосоме X был определен локус, ассоциированный с повышением уровня АД при стрессе, который перекрывался с локусами, ассоциированными с такими признаками как «прирост концентрации кортикостерона в плазме крови при стрессе» и «вес надпочечников». В этом локусе было найдено 9 генов, дифференциально экспрессирующихся в надпочечниках крыс НИСАГ и WAG. Их локализация в QTL показана на Рисунке 54. Описание генов дано в Таблице 46.

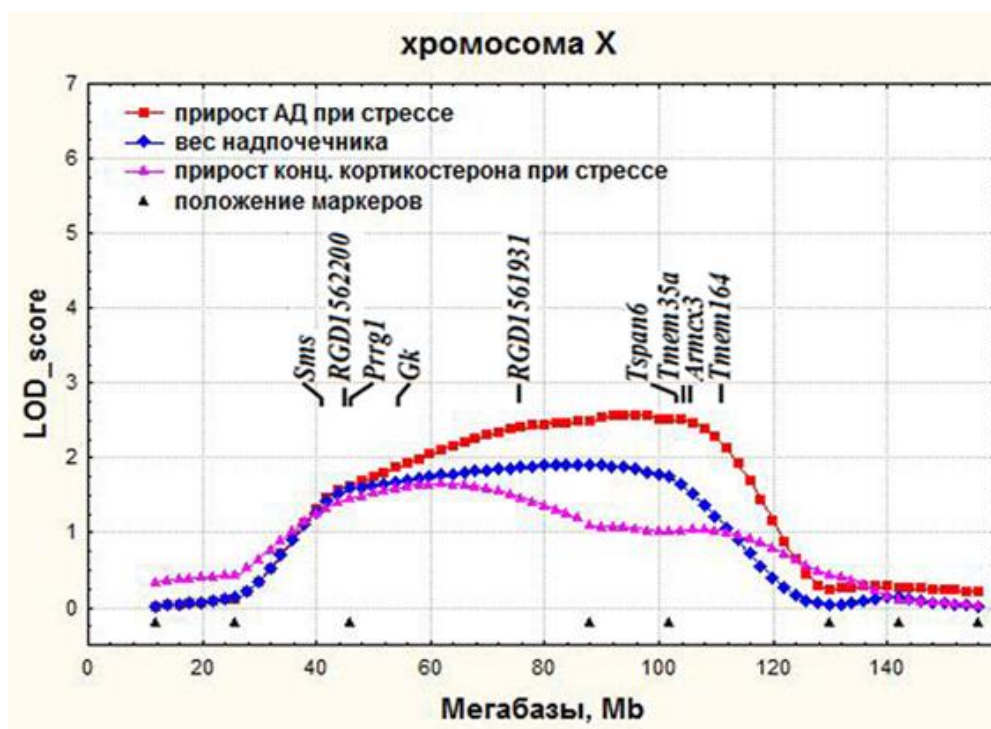


Рисунок 54. Локализация генов, дифференциально экспрессирующихся в надпочечниках крыс НИСАГ и WAG, на хромосоме X в QTL, ассоциированном с весом надпочечников, с увеличением концентрации кортикостерона в плазме крови при стрессе и с увеличением уровня АД при стрессе. Mb – мегабазы (миллионы пар нуклеотидов от начала хромосомы).

Нейроэндокринные изменения, вызванные стрессом, могут влиять на уровень АД и другие признаки, а также приводить к изменению морфометрических показателей ряда органов-мишеней (de Souza *et al.*, 2011; Markel *et al.*, 1999; Tamashiro *et al.*, 2007). Надпочечник является ключевым эффекторным звеном в развитии реакции на стрессовые воздействия (Antonov *et al.*, 2016). В нем синтезируются глюкокортикоидные гормоны и катехоламины, которые регулируют большой спектр жизненно важных функций организма, включая ответ на стрессовые стимулы, водно-солевой гомеостаз, сердечно-сосудистую систему, а также уровень АД (De Champlain & Van Ameringen, 1972; Lewicka *et al.*, 1998). Учитывая, что размер надпочечников может быть связан с уровнем секреции важнейших гормонов, таких как кортикостерон (Skelton & Bernardis, 1966; Tizabi & Aguilera, 1992; Willenberg *et al.*, 1998) и альдостерон (Tran *et al.*, 2010), можно предположить, что в найденном нами локусе на хромосоме X могут находиться гены-кандидаты, участвующие в генетическом контроле секреторной активности

надпочечника, которые могут приводить как к изменению его весовых параметров, так и оказывать эффект на увеличение концентрации кортикостерона и уровня АД при стрессе.

Таблица 46. Гены, дифференциально экспрессирующиеся в надпочечниках крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев и локализованные в QTL на хромосоме X, ассоциированном с весом надпочечника, с повышением концентрации кортикостерона в плазме крови при стрессе, а также с повышением уровня АД при стрессе

Символ гена	ID гена	Mb*	log ₂ (fold_change) НИСАГ/WAG	q_value	Название гена
<i>Sms</i> [#]	363469	40.7	-0.54	0.027	spermine synthase
<i>Pnpla4</i> [#]	363471	45.7	0.84	0.042	patatin-like phospholipase domain-containing protein 4-like
<i>Prrg1</i>	363472	45.9	-0.72	0.018	proline rich and Gla domain 1
<i>Gk</i> ^Δ	79223	54.4	-0.63	0.043	glycerol kinase
<i>Nexmif</i> [#]	302396	75.7	-0.46	0.048	neurite extension and migration factor
<i>Tspan6</i>	302313	104.6	-0.67	0.002	tetraspanin 6
<i>Tmem35a</i>	308134	105.0	0.75	0.052	transmembrane protein 35a
<i>Armcx3</i>	367902	105.4	-0.53	0.018	armadillo repeat containing, X-linked 3
<i>Tmem164</i>	367763	112.4	-0.48	0.038	transmembrane protein 164

*- положение генов на хромосоме X в мегабазах. Гены, ассоциированные: [#] - с заболеваниями нервной системы, ^Δ - с развитием сосудистых заболеваний. RPKM - reads per kilobase of transcript per million mapped reads.

Согласно аннотациям, имеющимся в базе данных RGD, представленные в Таблице 46 гены не были ранее ассоциированы с АГ. Однако, несколько генов (*Sms*, *Pnpla4*, *Nexmif*) были ассоциированы с заболеваниями нервной системы, а ген *Gk* - с развитием сосудистых заболеваний. Анализ нуклеотидных последовательностей мРНК показал, что только в мРНК гена *Prrg1* имеется замена в 3'-нетранслируемой области (rs199067204, 26Т>С), которая встречается не только у крыс НИСАГ, но и у нескольких других как

гипертензивных, так и нормотензивных крыс, и, соответственно, не должна быть ассоциирована с развитием АГ у крыс НИСАГ.

3.3.4.2.1. Обсуждение результатов определения позиционных генов-кандидатов в QTL, ассоциированном с увеличением уровня АД при стрессе у крыс F₂(НИСАГxWAG) в возрасте 3-4-х месяцев

Надпочечник является одним из основных органов, изучению которого уделяют внимание при исследовании комплексной природы развития гипертонической болезни, либо при исследовании изменений нейроэндокринного профиля в ответ на стрессовые воздействия (Friese *et al.*, 2005; Liu *et al.*, 2008; Romero *et al.*, 2007). Учитывая протяженность и взаимное расположение локусов (Рисунок 54), можно предположить, что в обсуждаемом нами районе хромосомы X могут находиться несколько генов, ассоциированных с изучаемыми признаками. Эти гены могут быть тесно сцепленными и оказывать влияние на какой-либо из вышеперечисленных признаков, но существует вероятность нахождения в первой половине локуса генов и с плеiotропным действием на все три признака, а во второй половине локуса могут находиться гены с плеiotропным действием на два признака (вес надпочечников и прирост уровня АД при стрессе).

Для выявления возможных генов-кандидатов ниже приводится обсуждение известных функций генов, дифференциально экспрессирующихся в надпочечниках крыс НИСАГ и WAG и локализованных в QTL на хромосоме X.

Ген *Sms* кодирует спермин синтазу, которая синтезирует спермин, используя спермидин как субстрат (Pegg & Michael, 2010). Спермидин и спермин относятся к полиаминам. Полиамины индуцируются в ответ на воздействие различных стрессирующих факторов, таких как изменение осмолярности, нагревание, активные формы кислорода, ультрафиолет, психиатрический стресс. Спермин предотвращает образование супероксида, оказывая антиоксидативное и противовоспалительное действие (Løvaas, 1995). Показано, что спермин может противодействовать эффектам

синтетического глюкокортикоида дексаметазона в гепатоцитах (Pittner *et al.*, 1986) и ингибировать индуцированный дексаметазоном апоптоз тимоцитов (Hegardt *et al.*, 2001).

Считается, что полиамины могут опосредовать ответ на стресс через позитивную регуляцию экспрессии генов, участвующих в ответе на стрессовые факторы, что может объяснять их протективное действие против различных видов стресса (Rhee *et al.*, 2007). Спермидин и спермин играют важную роль в регуляции ионных каналов, включая каналы, которые опосредуют возбуждающую синаптическую передачу в мозге млекопитающих, каналы, регулирующие мембранный потенциал и гомеостаз ионов калия в клетках всего организма, а также каналы, которые влияют на внутриклеточные сигнальные пути кальция и транспорт ионов натрия (Fleidervish *et al.*, 2008; Kurata *et al.*, 2008; Pegg, 2009). Спермин более эффективно взаимодействует с каналами, чем спермидин, поэтому снижение количества или активности спермин синтазы и изменение соотношения этих двух полиаминов может изменять сигналинг или мембранный потенциал во многих клетках, что может оказывать влияние на состояние всего организма (Pegg & Michael, 2010).

Учитывая вышесказанное, можно предположить, что найденное в нашей работе снижение уровня транскрипции гена *Sms* может приводить к снижению количества спермин синтазы и, возможно, количества спермина, что может снижать противодействие организма эффектам глюкокортикоидов, приводить к увеличению уровня окислительного стресса, а также к нарушению регуляции работы ионных каналов. Все эти эффекты являются известными факторами, провоцирующими повышение уровня АД и развитие гипертонии (Lou *et al.*, 2016; Vaziri *et al.*, 2000).

Таким образом, снижение уровня транскрипции гена *Sms*, вероятно, может увеличивать стресс-чувствительность организма и оказывать эффект на все признаки, ассоциация с которыми была описана нами для локуса на хромосоме X. Статистически значимое снижение уровня транскрипции гена

Sms в надпочечнике крыс НИСАГ было подтверждено методом ПЦР в реальном времени (Рисунок 55).

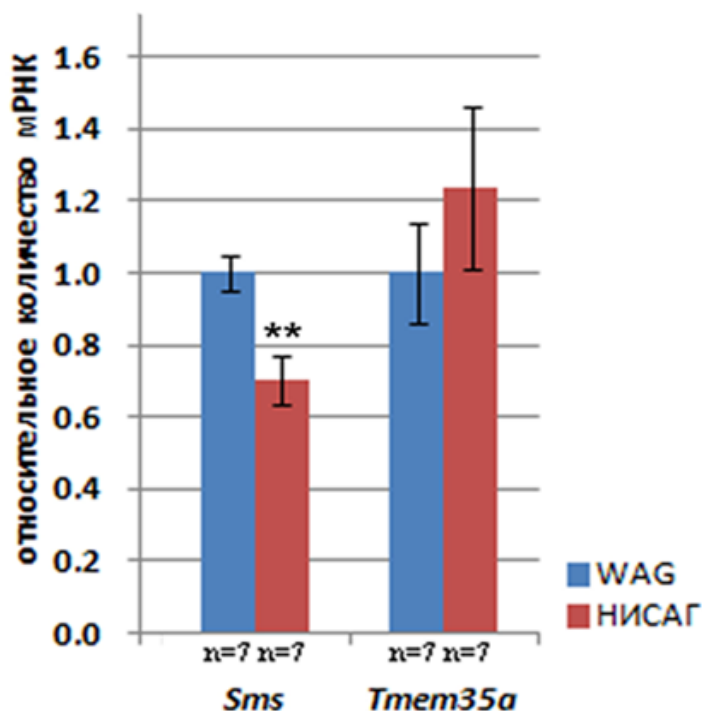


Рисунок 55. Сравнение уровня транскрипции генов в надпочечнике гипертензивных крыс НИСАГ и контрольных крыс WAG. ** - $p = 0.004$.

Ген *Pnpla4* кодирует фермент, имеющий фосфолипазную (Hermansson *et al.*, 2016) и трансацилазную (Gao *et al.*, 2009) активность. Он вовлечен в регуляцию гомеостаза триглицеридов в клетках (Hermansson *et al.*, 2016) и способствует накоплению в них ретиниловых эфиров (retinyl esters) (Gao *et al.*, 2009), являющихся предшественниками ретинола и ретиноевой кислоты (O'Byrne & Blaner, 2013). Ретиниловые эфиры являются формой запасания витамина А (storage form of vitamin A). Известно, что глюкокортикоиды увеличивают концентрацию ретинола и ретинол связывающих белков в плазме крови за счет снижения концентраций витамина А, ретинола и ретиниловых эфиров в органах (легкие и печень), которые выполняют функцию депо для этих веществ (Georgieff *et al.*, 1991). Снижение концентрации ретиниловых эфиров при воздействии стресса (ультрафиолет) было показано и в эпидермисе мышей (Sorg *et al.*, 1999). Продолжительный иммобилизационный стресс приводит к увеличению веса надпочечника и

снижению концентрации ретинола в плазме крови и ретиниловых эфиров в некоторых тканях (Takase *et al.*, 1992). Однако хронический иммобилизационный стресс вызывает тканезависимые изменения содержания витамина А. В отличие от других тканей (печень, почки), в надпочечниках крыс, подвергавшихся хроническому иммобилизационному стрессу, наблюдали аккумуляцию витамина А (Nakano & Morita, 1982). Найденный в нашей работе повышенный уровень транскрипции гена *Pnpla4* у крыс НИСАГ хорошо согласуется с этими данными. Мы можем предполагать, что повышение экспрессии *Pnpla4* может быть связано с генетически детерминированным повышением активности коры надпочечника у крыс НИСАГ, т.е. являться следствием стрессовой ситуации и быть направлено на восстановление гомеостаза, но не является причиной повышения стресс-чувствительности крыс НИСАГ.

Функции белка, кодируемого геном *Prrgl* изучены мало, однако, показано, что уровень транскрипции *Prrgl* увеличивается при экспериментально индуцированном процессе кальцификации сосудов крыс (Jiang *et al.*, 2013). Показано, что в эпителиальных клетках глаза человека уровень транскрипции гена *Prrgl* увеличивается при воздействии дексаметазона (Gupta *et al.*, 2005). Таким образом, маловероятно, что снижение уровня транскрипции гена *Prrgl* может быть связано с увеличением стресс-реактивности. Скорее наоборот, можно предположить, что снижение уровня транскрипции гена *Prrgl* в надпочечниках крыс НИСАГ по сравнению с WAG может быть компенсаторным и направлено на смягчение процессов, вызванных генетически детерминированным повышением активности ГГНС у крыс НИСАГ.

Ген *Gk* кодирует глицерол киназу, недостаток которой приводит к дисфункции надпочечников. Дефицит глицерол киназы, возникающий в результате делеции, рассматривают как рецессивное заболевание сцепленное с X хромосомой (Glycerol kinase deficiency (GKD) is an X linked recessive disorder), при котором наблюдают задержку развития, адренкортикальную

недостаточность и гипоплазию надпочечников (Korkut *et al.*, 2016). Таким пациентам для коррекции их состояния требуется экзогенное введение стероидов и соли. Известно, что недостаток глицерол киназы ограничивает синтез глицерофосфолипидов и, соответственно, стероидогенез. Снижение количества глицерол киназы лимитирует превращение холестерина в прегненолон, который является предшественником для синтеза глюкокортикоидов в коре надпочечника. При этом снижение продукции кортизола сопровождается снижением сигнала обратной связи, поступающего в гипофиз, что приводит к увеличению синтеза АКТГ и гипертрофии пучковой зоны надпочечника. Снижение синтеза минералокортикоидов в клубочковой зоне надпочечника может приводить к развитию гипонатриемии (Seltzer *et al.*, 1985). Показано, что делеция гена глицерол киназы приводит к развитию гиперглицеридемии (Huq *et al.*, 1997). Количество мРНК и активность глицерол киназы хорошо коррелируют между собой и регулируются симпатической нервной системой (Festuccia *et al.*, 2003). Учитывая все вышесказанное, можно предположить, что сниженный уровень транскрипции гена *Gk*, найденный в нашей работе, может быть адаптивным и способствовать снижению уровня синтеза стероидов и снижению реабсорбции ионов натрия и, соответственно, снижению уровня АД у крыс НИСАГ.

Функции белка, кодируемого геном *Nexmif*, связаны с развитием нервной системы. У пациентов, имеющих мутации данного гена наблюдается снижение интеллекта (intellectual disability) (de Lange *et al.*, 2016; Van Maldergem *et al.*, 2013). Было показано, что при культивировании нейронов гиппокампа крыс экспериментально смоделированная потеря функции этого гена приводит к нарушению роста дендритов и аксонов, что предполагает участие гена в развитии нейронов и функции мозга (Van Maldergem *et al.*, 2013). Для некоторых пациентов, имеющих мутации в гене *Nexmif*, наряду с когнитивными нарушениями отмечается гипотония и стероид-зависимый нефротический синдром (Kuroda *et al.*, 2015), который поддается лечению с помощью экзогенного введения кортикостероидов. Таким образом, функции

белка, кодируемого геном *Nexmif*, могут быть связаны как с уровнем кортикостерона, так и с регуляцией уровня АД у крыс НИСАГ, однако, найденное нами снижение уровня его транскрипции у крыс НИСАГ предполагает, что его действие может быть направлено на снижение уровня кортикостерона и уровня АД, но не на увеличение стресс-чувствительности.

Ген *Tspan6* кодирует белок тетраспанин 6 (Tetraspanin 6), влияющий на свойства постсинаптической мембраны. Его функции в надпочечнике неизвестны. В гиппокампе нокаутных по гену *Tspan6* мышей наблюдали усиление синаптической трансмиссии и снижение долгосрочного потенцирования (long term potentiation или long term plasticity) (Salas *et al.*, 2017), что, как считают авторы, может быть следствием постоянно повышенного базального уровня синаптической трансмиссии. Такой эффект «закупоренного» синапса наблюдается при повышении уровня экспрессии белков, усиливающих синаптическую передачу (Stein *et al.*, 2003 ; Zhong *et al.*, 2009). Зависит ли уровень экспрессии тетраспанина 6 от уровня глюкокортикоидов, и может ли этот белок участвовать в регуляции АД, до настоящего времени не известно, однако показано, что тетраспанин 6 участвует в регуляции нескольких сигнальных путей (Matsuda *et al.*, 2003; Wang *et al.*, 2012), что делает ген *Tspan6* потенциально интересным геном-кандидатом.

Изменения в концентрации ионов натрия вызывают ряд функциональных и структурных изменений в клубочковой зоне коры надпочечников, таких как изменение синтеза альдостерона, симпатической иннервации, а также изменение размеров клубочковой зоны. Эти процессы сопровождаются скоординированным с ними изменением уровня экспрессии белка TUF1, кодируемого геном *TMEM35* (Tran *et al.*, 2010). Увеличение количества мРНК *TMEM35* наблюдали в клетках клубочковой зоны коры надпочечников и после воздействия ангиотензина II (Tran *et al.*, 2010). *Tmem35* признан важным фактором, необходимым для нормальной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а делеция этого гена

приводит к изменению функционирования систем, ассоциированных с ответом на рестрикционный стресс (Kennedy *et al.*, 2016). Найденный нами повышенный уровень транскрипции гена *Tmem35a* в надпочечниках крыс НИСАГ по сравнению с WAG хорошо согласуется с имеющимся у крыс НИСАГ повышенным уровнем ангиотензина II в плазме крови (Дубинина *и др.*, 2016а). Согласно описанным выше функциям кодируемого им белка, ген *Tmem35a* можно было бы считать геном-кандидатом, ассоциированным как с приростом уровня АД при стрессе, так и с изменением веса надпочечников крыс НИСАГ. Однако различия в уровне транскрипции гена *Tmem35a*, проведенные методом RNA-Seq, характеризуются пограничным уровнем статистической достоверности (Таблица 46), а результаты ПЦР в реальном времени показали наличие значительной вариабельности измерений, что при 20% межлинейной разнице в уровне транскрипции не позволило говорить о статистически достоверных межлинейных различиях в уровне транскрипции гена *Tmem35a* (Рисунок 55). Вероятно, сложности подтверждения достоверности различий могут быть связаны с низким уровнем экспрессии данного гена (Таблица 46). Тем не менее, существует мнение, что даже небольшие изменения в уровне экспрессии генов могут быть причиной развития значительных биологических эффектов (Sato *et al.*, 2000). В связи с этим, вероятно, все же следует обратить внимание на ген *Tmem35a*, как на потенциальный ген-кандидат для дальнейшего изучения его роли в развитии стресс-чувствительной гипертензии у крыс НИСАГ.

Белок, кодируемый геном *Armcx3*, является интегральным мембранным белком с мало изученными функциями. Известно, что белок локализован на мембране митохондрий и регулирует их перемещение и распределение в нейронах (López-Doménech *et al.*, 2012). Белок был отнесен к маркерам старения и показано, что с возрастом уровень его экспрессии снижается (Althubiti *et al.*, 2014). О возможной связи данного гена с регуляцией уровня АД можно судить по результатам работы, в которой показано, что в условиях экспериментально индуцированной гипертензии (2-Kidney 1-Clip) в средней

мозговой артерии кроликов уровень экспрессии гена *Armcx3* статистически достоверно снижался (Ong *et al.*, 2013).

Ген *Tmem164* кодирует трансмембранный белок, функции которого не известны.

В результате представленного выше обсуждения известных функций белков, кодируемых генами, перечисленными в Таблице 46, наиболее вероятным позиционным геном-кандидатом в локусе на хромосоме X, ассоциированном с повышенной стресс-чувствительностью крыс НИСАГ, можно считать ген *Sms*, кодирующий спермин синтазу. Однако, протяженность описанного нами локуса предполагает, что в нем могут находиться несколько генов, ассоциированных с генетическим контролем проявления изучаемых признаков (вес надпочечника, прирост концентрации кортикостерона и уровня АД при воздействии рестрикционного стресса). Согласно представленному выше обсуждению, еще одним геном, заслуживающим дальнейшего исследования, является ген *Tmem35a*. Кроме того, функции ряда рассмотренных нами генов в надпочечнике изучены слабо, либо не изучены совсем. Возможно, дальнейшее их исследование позволит выявить среди представленного в данной работе списка генов дополнительные гены-кандидаты.

3.3.5. Заключение к Главе 3.3.

Предпринятая нами попытка определения ключевых, в том числе и новых ДЭГ, которые в дальнейшем могут быть использованы как потенциальные мишени для терапии и/или профилактики гипертонической болезни показала, что таких потенциальных мишеней может быть много.

Сравнение SNPs, отличающих транскриптом крыс НИСАГ от транскриптома крыс WAG, с последовательностями геномов других 42-х линий и сублиний крыс, 11 из которых моделируют спонтанную, либо индуцированные формы гипертонии, показало существование значительных отличий генотипа крыс НИСАГ от генотипов всех остальных взятых в анализ гипертензивных линий в рамках секвенированных транскрибируемых

локусов. Работа выявила 1849 SNPs, которые являются специфическими для крыс линии НИСАГ, а также 158 SNPs, встречающихся только у гипертензивных линий крыс. Были найдены SNPs с возможным негативным влиянием на функцию белка, в том числе в генах, ассоциированных с гипертонией.

Результаты сравнения генотипов крыс, моделирующих разные формы гипертонии, показали наличие высокой специфичности молекулярно-генетических механизмов развития АГ у разных линий гипертензивных крыс. что позволяет определить АГ как генетически полиморфное заболевание, не имеющее единой этиологии.

Использованные нами подходы позволили определить многочисленные гены-кандидаты. Полученные результаты подчеркивают сложность механизма развития гипертензивного статуса организма. Тем не менее, на основании нескольких использованных подходов был выявлен ген *Ephx2*, который можно рассматривать как один из наиболее перспективных генов-кандидатов для дальнейшего изучения возможности его использования в качестве мишени для фармакологического воздействия, направленного на профилактику или коррекцию гипертензивного состояния при развитии стресс-чувствительной формы гипертонии.

Полученные в работе результаты QTL анализа и сравнительного анализа транскриптомов позволяют эффективно выявлять позиционные гены-кандидаты в локусах, ассоциированных с основными фенотипическими признаками развития АГ: с уровнем АД в покое и при стрессе, а также с признаками, сопровождающими развитие гипертензивного статуса крыс НИСАГ, такими как вес тела, абсолютные и относительные веса органов-мишеней (надпочечники, почки, сердце), концентрация кортикостерона в плазме крови в покое и при стрессе.

ВЫВОДЫ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ

1. Генетическое картирование (QTL анализ) позволило в масштабе всего генома выявить генетические локусы, ассоциированные с уровнем АД в покое и при стрессе, а также с признаками, сопровождающими развитие гипертензивного статуса крыс НИСАГ - вес тела, абсолютный и относительный вес органов-мишеней (надпочечники, почки, сердце, селезенка), концентрация кортикостерона в плазме крови в покое и при стрессе.
2. Гипертензивный статус крыс НИСАГ в возрасте 3-4-х месяцев характеризуется наличием генетических локусов, для которых были найдены статистически вероятные ассоциации с признаками АД и статистически высокодостоверные ассоциации с признаками, сопровождающими развитие гипертензивного статуса крыс НИСАГ (вес тела, относительный вес почек, концентрация кортикостерона в плазме крови при стрессе).
3. Высокая стресс-чувствительность крыс линии НИСАГ в возрасте 3-4-х месяцев, характеризующаяся резким повышением уровня АД в ответ на воздействие рестрикционного стресса, ассоциирована с генетическими локусами на хромосомах 11, 15 и X.
4. Гипертензивный статус крыс НИСАГ в возрасте 6-и месяцев характеризуется наличием генетических локусов, для которых были найдены статистически высокодостоверные ассоциации с уровнем АД в покое и при стрессе в дистальной части хромосомы 1, а также высокодостоверные ассоциации с признаками, сопровождающими развитие гипертензивного статуса крыс НИСАГ (вес тела, абсолютный и относительный вес надпочечников, относительный вес селезенки, концентрация кортикостерона в плазме крови при стрессе).

5. Взаимное расположение найденных локусов на генетической карте продемонстрировало сложную архитектуру генетического контроля изучаемых фенотипических признаков в обеих возрастных группах крыс.
6. Наличие общих локусов, ассоциированных как с признаками АД (АД в покое, АД при стрессе и прирост АД при стрессе), так и с весовыми характеристиками органов-мишеней (почки, сердце и надпочечники), свидетельствует о существовании генов, оказывающих плейотропное влияние на эти признаки, либо тесно сцепленных генов, контролирующих АД и признаки, сопровождающие гипертонию и связанные с изменениями весовых параметров органов-мишеней у крыс НИСАГ.
7. Генетический контроль уровня АД и связанных с ним признаков у крыс НИСАГ изменяется в процессе взросления животных.
8. В проанализированных органах/тканях - в двух структурах мозга (ствол мозга и гипоталамус), и в периферических органах-мишенях (надпочечник, почки) гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс WAG имеются многочисленные дифференциально экспрессирующиеся гены, ассоциированные с развитием артериальной гипертонии и с другими патофизиологическими изменениями, сопровождающими развитие заболевания.
9. Согласно функциональной аннотации дифференциально экспрессирующихся генов, проявление гипертензивного фенотипа крыс НИСАГ сопровождается изменениями гормонального статуса животных, изменением регуляции метаболических процессов и процессов, связанных с ответом на различные стимулы и стресс, в том числе с компенсаторными реакциями, направленными на поддержание гомеостаза, а также с иммунными и воспалительными процессами.
10. Ген *Ephx2*, является одним из наиболее перспективных для дальнейшего изучения возможности его использования в качестве мишени для фармакологического воздействия, направленного на профилактику или

коррекцию гипертензивного состояния при развитии стресс-чувствительной формы гипертонии.

11. Генотип крыс НИСАГ значительно отличается от генотипов крыс других гипертензивных линий. Разные формы артериальной гипертонии, воспроизводимые на всех известных генетических моделях крыс, характеризуются наличием специфических молекулярно-генетических механизмов развития их гипертензивного статуса, что характеризует артериальную гипертонию как генетически гетерогенное заболевание, не имеющее единой этиологии, и диктует необходимость разработки персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике гипертонической болезни в клинике.

12. Результаты проведенной работы (геномного картирования, анализа генотипа и уровня экспрессии генов в стволе мозга, гипоталамусе, надпочечниках и почках крыс НИСАГ, известных как основные органы-мишени при развитии гипертонии) являются полезным дополнением к результатам аналогичных работ, выполняемых в зарубежных лабораториях на линиях крыс и мышей, моделирующих другие формы АГ, и могут быть использованы для определения как общих, так и специфических молекулярных детерминант при изучении разных моделей АГ с целью определения потенциальных мишеней для терапии или профилактики гипертонии, а также сопутствующих патологий.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**Статьи в научных журналах:**

1. **Редина О.Е.**, Девяткин В.А., Ершов Н.И., Маркель А.Л. Генетический полиморфизм экспериментально воспроизводимых форм артериальной гипертонии // Генетика. - 2020. - Т. 56. - № 2. DOI: 10.1134/S0016675820020101.
2. Fedoseeva L.A., Klimov L.O., Ershov N.I., Efimov V.M., Markel A.L., Orlov Yu.L., **Redina O.E.** The differences in brain stem transcriptional profiling in hypertensive ISIAN and normotensive WAG rats // BMC Genomics. - 2019. – V. 20. – Suppl. 3. - 297.
3. **Redina O.E.**, Markel A.L. Stress, genes, and hypertension. Contribution of the ISIAN rat strain study // Curr Hypertens Rep. - 2018. – V. 20. - № 8. - 66.
4. Маркель А.Л., **Редина О.Е.** Эпигенетические механизмы регуляции артериального давления и гипертоническая болезнь // Молекулярная биология. - 2018. - Т. 52. – № 2.- С. 172-189.
5. **Редина О.Е.**, Абрамова Т.О., Климов Л.О., Рязанова М.А., Федосеева Л.А., Смоленская С.Э., Ершов Н.И., Дубинина А.Д., Маркель А.Л. Растворимая эпоксидгидролаза (sEH) как потенциальная мишень для лекарственной терапии артериальной гипертензии // Генетика. - 2017. – Т. 53. - № 9. – С. 1025-1034.
6. Ершов Н.И., Маркель А.Л., **Редина О.Е.** Однонуклеотидные полиморфизмы, специфичные для гипертензивных крыс линии НИСАГ // Биохимия. - 2017. - Т. 82. - № 2. – С. 345-357.
7. Абрамова Т.О., Рязанова М.А., Антонов Е.В., **Редина О.Е.**, Маркель А.Л. Повышение концентрации белка sEH в мозговом веществе почек крыс НИСАГ с наследуемой, индуцируемой стрессом, артериальной гипертензией // Молекулярная биология. - 2017. – Т. 51. - № 3. – С. 442–446.
8. Fedoseeva L.A., Klimov L.O., Ershov N.I., Alexandrovich Yu.V., Efimov V.M., Markel A.L., **Redina O.E.** Molecular determinants of the adrenal gland functioning

related to stress-sensitive hypertension in ISIAH rats // BMC Genomics. – 2016. – V. 17. – Suppl. 14. – 989.

9. Ryazanova M.A., Fedoseeva L.A., Ershov N.I., Efimov V.M., Markel A.L., **Redina O.E.** The gene-expression profile of renal medulla in ISIAH rats with inherited stress-induced arterial hypertension // BMC Genetics. - 2016. - V. 17. – Suppl. 3. - 151.

10. **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Федосеева Л.А., Маркель А.Л. Дифференциально экспрессирующиеся гены в локусе, ассоциированном с относительным весом почек и уровнем артериального давления в покое у гипертензивных крыс линии НИСАГ (ISIAH) // Молекулярная биология. - 2016. - Т. 50. - № 6. – С. 944–952.

11. Klimov L.O., Ershov N.I., Efimov V.M., Markel A.L., **Redina O.E.** Genome-wide transcriptome analysis of hypothalamus in rats with inherited stress-induced arterial hypertension // BMC Genetics. – 2016. – V. 17. – Suppl. 1. - 13.

12. Antonov Ye.V., Alexandrovich Yu.V., **Redina O.E.**, Gilinsky M.A., Markel A.L. Stress and hypertensive disease: adrenals as a link. Experimental study on hypertensive ISIAH rat strain // Clinical and Experimental Hypertension. - 2016. – V. 38. - № 5. – P. 415-423.

13. Fedoseeva L.A., Ryazanova M.A., Ershov N.I., Markel A.L., **Redina O.E.** Comparative transcriptional profiling of renal cortex in rats with Inherited Stress-Induced Arterial Hypertension and normotensive Wistar Albino Glaxo rats // BMC Genetics. – 2016. – V. 17. –Suppl. 1. - 12.

14. Абрамова Т.О., Смоленская С.Э., Антонов Е.В., **Редина О.Е.**, Маркель А.Л. Экспрессия генов катехол-о-метилтрансферазы (*Comt*), минералокортикоидного рецептора (*Mlr*) и эпителиального натриевого канала (*ENaC*) в почках гипертензивных крыс линии НИСАГ (ISIAH) в покое и при ответе на стресс // Генетика. - 2016. – Т. 52. - № 2. - С. 206–214.

15. **Redina O.E.**, Smolenskaya S.E., Klimov L.O., Markel A.L. Candidate genes in quantitative trait loci associated with absolute and relative kidney weight in rats with

Inherited Stress Induced Arterial Hypertension // BMC Genetics. – 2015. – V. 16. – Suppl. 1. - S1.

16. **Redina O.E.**, Smolenskaya S.E., Abramova T.O., Ivanova L.N., Markel A.L. Differential transcriptional activity of kidney genes in hypertensive ISIAH and normotensive WAG rats // Clinical and Experimental Hypertension. – 2015. – V. 37. - № 3. – P. 249-259.

17. **Редина О.Е.**, Климов Л.О., Ершов Н.И., Абрамова Т.О., Иванова Л.Н., Маркель А.Л. Сниженный уровень экспрессии генов, контролирующих тонус сосудов в почках крыс НИСАГ со стресс-зависимой артериальной гипертензией // Вавиловский журнал генетики и селекции. - 2014. - Т. 18. - № 4/2. - С. 910-919.

18. **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Абрамова Т.О., Маркель А.Л. Генетические локусы, контролирующие вес селезенки и уровень артериального давления у крыс НИСАГ со стресс зависимой артериальной гипертензией // Молекулярная биология. - 2014. – Т. 48. - № 3. - С. 407–415.

19. Абрамова Т.О., **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Маркель А.Л. Повышенный уровень экспрессии мРНК гена *Ephx2* в почках гипертензивных крыс линии НИСАГ (ISIAH) // Молекулярная биология. - 2013. – Т. 47. - № 6. - С. 942-948.

20. **Redina O.E.**, Smolenskaya S.E., Maslova L.N., Markel A.L.. The genetic control of blood pressure and body composition in rats with stress-sensitive hypertension // Clinical and Experimental Hypertension. - 2013. - V. 35. - № 7. - P. 484-495.

21. Пыльник Т.О., **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Маркель А.Л., Иванова Л.Н. Особенности экспрессии генов *Egf* и *Egfr* в ткани почки гипертензивных крыс линии НИСАГ (ISIAH) // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2012. - Т. 98. - № 3. - С. 69-76.

22. Пыльник Т.О., Плетнева Л.С., **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Маркель А.Л., Иванова Л.Н. Влияние эмоционального стресса на экспрессию мРНК

гена α -ENaC в почке гипертензивных крыс линии НИСАГ // Доклады Академии Наук. - 2011. – Т. 439. - № 4. - С. 563–565.

23. **Redina O.E.**, Smolenskaya S.E., Maslova L.N., Markel A.L. Genetic control of the corticosterone level at rest and under emotional stress in ISIAH rats with Inherited Stress-Induced Arterial Hypertension // Clinical and Experimental hypertension. - 2010. – V. 32. № 6. – P. 364-371.

24. Markel A.L., **Redina O.E.**, Gilinsky M.A., Dymshits G.M., Kalashnikova E.V., Khvorostova Y.V., Fedoseeva L.A., Jacobson G.S. Neuroendocrine profiling in inherited stress-induced arterial hypertension rat strain with stress-sensitive arterial hypertension // J. Endocrinol. – 2007. – V. 195. - № 3. – P. 439-450.

25. **Redina O.E.**, Machanova N.A., Efimov V.M., Markel A.L. Rats with Inherited Stress-Induced Arterial Hypertension (ISIAH strain) display specific quantitative trait loci for blood pressure and for body and kidney weight on chromosome 1 // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. - 2006. - V. 33. - № 5-6. - P. 456-464.

26. Хворостова Ю.В., Калашникова Е.В., Черкасова О.П., Федосеева Л.А., **Редина О.Е.**, Дымшиц Г.М., Маркель А.Л. Особенности экспрессии гена глюкокортикоидного рецептора у гипертензивных крыс линии НИСАГ // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2003. - Т. 89. - № 12. – С. 1523-1528.

27. **Редина О.Е.**, Хворостова Ю.В., Дымшиц Г.М., Маркель А.Л. Поиск генетических локусов, ответственных за повышение АД у крыс линии НИСАГ в условиях эмоционального стресса // Генетика. – 2003. - Т. 39. - № 6. - С. 813-818.

28. Хворостова Ю.В., Горякин С.В., Петрова Г.В., Филипенко М.Л., Шихевич С.Г., **Редина О.Е.**, Дымшиц Г.М., Маркель А.Л. Характеристика гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у гипертензивных крыс линии НИСАГ // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2002. - Т. 88. - № 11. – С. 1423-1432.

29. **Редина О.Е.**, Лаптева Н.Э., Ханина С.Л., Маханова Н.А., Дымшиц Г.М., Маркель А.Л. Район 10-й хромосомы крысы (локус гена *Ngfr*) ассоциирован с повышением артериального давления при эмоциональном стрессе // Докл. Акад. Наук. – 2001. - Т. 380. - № 4. - С. 556-558.

Статьи в сборниках:

1. Маркель А.Л., **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Федосеева Л.А., Дымшиц Г.М., Иванова Л.И. Стресс и артериальная гипертензия. Генетико-физиологические механизмы // *Фундаментальные науки – медицине.* - Новосибирск: Арта. - 2008. - 232 с. - С.67-75. ISBN 5-902700-03-5.
2. Смоленская С.Э., **Редина О.Е.**, Маркель А.Л. Картирование локусов, контролирующих вес тела у крыс НИСАГ с наследуемой индуцируемой стрессом артериальной гипертензией // *Генетика человека и патология: Сборник научных трудов / Под ред. В.П.Пузырева.* - Вып.8. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура». – 2007. – 350 с. - Стр.119-121. ISBN 978-5-94476-113-2.

Тезисы конференций:

1. **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Федосеева Л.А., Маркель А.Л. Генетический контроль стресс-чувствительности у гипертензивных крыс НИСАГ // *Материалы Восьмой всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов».* - Новосибирск: Издательство СО РАН. – 2018. - С. 138-139.
2. **Redina O.**, Smolenskaya S., Fedoseeva L., Markel A.. Genetic control of the stress-sensitivity in hypertensive ISIAH rats // *Bioinformatics of Genome Regulation and Structure\Systems Biology (BGRS\SB-2018): The Eleventh International Conference.* – Novosibirsk: ICG SB RAS, 2018. – P. 226.
3. Климов Л.О., **Редина О.Е.**, Маркель А.Л.. Исследование транскрипционного профиля гипоталамуса у крыс линии НИСАГ // *Тезисы*

Международной конференции «Беляевские чтения», посвященной 100-летию со дня рождения академика АН СССР Д.К. Беляева. – Новосибирск, 2017. - С. 70.

4. **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Ершов Н.И., Гишинский М.А., Антонов Е.В., Маркель А.Л. Генетический контроль уровня норадреналина в гипоталамусе крыс НИСАГ и сцепленных с ним признаков // Тезисы Международной конференции «Беляевские чтения», посвященной 100-летию со дня рождения академика АН СССР Д.К. Беляева, - Новосибирск, 2017. - С. 82.

5. Федосеева Л.А., Ефимов В.М., Маркель А.Л., **Редина О.Е.** Сравнительный анализ транскриптомов ствола мозга у гипертензивных крыс линии НИСАГ и нормотензивных крыс линии WAG // Тезисы Международной конференции «Беляевские чтения», посвященной 100-летию со дня рождения академика АН СССР Д.К. Беляева. - Новосибирск, 2017. - С. 85.

6. **Redina O.E.**, Klimov L.O., Ryazanova M.A., Fedoseeva L.A., Abramova T.O., Alexandrovich Yu.V., Smolenskaya S.E., Antonov Ye.V., Ershov N.I., Efimov V.M., Markel A.L. Genetic and molecular mechanisms crucial for hypertension development in the ISIAH rats // The tenth international conference on bioinformatics of genome regulation and structure/systems biology (BGRS/SB-2016). - Novosibirsk, 2016. - P. 253.

7. **Редина О.Е.**, Абрамова Т.О., Рязанова М.А., Антонов Е.В., Смоленская С.Э., Ефимов В.М., Маркель А.Л. Поиск мишеней для лекарственной терапии стресс-зависимой формы артериальной гипертензии на модели крыс НИСАГ // Форум «Биомедицина - 2016»: Перспективы развития медицинской науки в период нового синтеза знаний. - Новосибирск, 2016. - С. 60-61.

8. Ryazanova M.A., Fedoseeva L.A., Ershov N.I., Markel A.L., **Redina O.E.** The gene-expression profile of renal cortex in rats with inherited stress-induced arterial hypertension (ISIAH) // The 26th Scientific Meeting of the international Society of Hypertension. - Seoul. – J. of Hypertension. - 2016. - V. 34. - P. e287.

9. Klimov L., Ershov N., Efimov V., Markel A., **Redina O.** Comparative transcriptional profiling of hypothalamus in ISIAH rats with inherited stress-induced arterial hypertension and normotensive Wistar Albino Glaxo rats // The 26th Scientific

Meeting of the international Society of Hypertension. – Seoul. – J. of Hypertension. - 2016. - V. 34. – P. e284.

10. **Редина О.Е.**, Федосеева Л.А., Абрамова Т.О., Климов Л.О., Смоленская С.Э., Ефимов В.М., Маркель А.Л. Генетические основы центральных механизмов формирования стресс-зависимой артериальной гипертензии у крыс линии НИСАГ // Материалы седьмой всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов». - Новосибирск, 2015. - С. 228-229.

11. Антонов Е.В. Александрович Ю.В., **Редина О.Е.**, Маркель А.Л. Стресс и артериальная гипертензия: надпочечник как важнейшее звено формирования стойкого гипертензивного статуса // Материалы седьмой всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов». - Новосибирск, 2015. - С. 20-21.

12. Абрамова Т.О., **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Маркель А.Л. Повышенный уровень экспрессии мРНК гена *Ephx2* в почках гипертензивных крыс линии НИСАГ (ISIAN) // VI Всероссийский с международным участием Конгресс молодых ученых - биологов «Симбиоз - Россия 2013». – Иркутск, 2013. - Сборник тезисов. Отпечатано издательством «Аспринт». - С. 260.

13. Pylnik T.O, Smolenskaya S.E., **Redina O.E.**, Markel A.L. Kidney genes expression in hypertensive ISIAN rats // 1st International Conference: Genomics Research Asia. Daejeon, South Korea, 2012. - ePoster EP20534.

14. **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Пыльник Т.О., Иванова Л.Н., Маркель А.Л. Генетический контроль артериального давления у крыс НИСАГ с наследуемой индуцируемой стрессом артериальной гипертензией // Сборник трудов I-ой Международной Интернет-Конференции "Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы". - Казань, 2012. - С. 213-214.

15. **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Пыльник Т.О., Иванова Л.Н., Маркель А.Л. Генетический контроль физиологических признаков у крыс

гипертензивной линии НИСАГ // Тезисы II международной научно-практической конференции «Постгеномные методы анализа в биологии, лабораторной и клинической медицине: геномика, протеомика, биоинформатика». – Новосибирск: Издательство СО РАН, 2011. - С. 65.

16. Александрович Ю.В., Орлов А.В., Пыльник Т.О., Смоленская С.Э., **Редина О.Е.**, Орлов Ю.Л., Маркель А.Л. Компьютерный анализ дифференциально экспрессирующихся генов у крыс гипертензивной линии НИСАГ // Тезисы II международной научно-практической конференции «Постгеномные методы анализа в биологии, лабораторной и клинической медицине: геномика, протеомика, биоинформатика»ю – Новосибирск: Издательство СО РАН, 2011. - С. 179.

17. Пыльник Т.О, **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Маркель А.Л. Особенности почечной регуляции ионного обмена у крыс при стресс-зависимой гипертензии // Материалы конференции: Виртуальное пространство PAX GRID International Internet Conference Fundamental Medicine: From Scalpel Toward Genome, Proteome and Lipidome. Proceedings of First International Conference. Kazan, 2011. - Kazan (Volga region) Federal University. - P.105-106.

18. **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Пыльник Т.О., Маркель А.Л. Стресс-индуцируемая гипертензия: генетический контроль и механизмы формирования // Материалы 2-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии". - Курск, 2011. - С. 92.

19. Пыльник Т.О., Плетнева Л.С., **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Маркель А.Л., Иванова Л.Н. Роль эмоционального стресса в изменении экспрессии мРНК гена α -ENaC в почке гипертензивных крыс линии НИСАГ // Материалы 2-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии". - Курск, 2011. - С. 91.

20. **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Пыльник Т.О., Маркель А.Л. Генетический контроль центральных и периферических механизмов

эндокринной регуляции артериального давления у крыс НИСАГ // Материалы пятой всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов». - Новосибирск, 2011. - С. 191.

21. Смоленская С.Э., **Редина О.Е.**, Пыльник Т.О., Маркель А.Л. Генетический контроль нейромедиаторной регуляции поведения крыс НИСАГ в тесте открытого поля // Материалы пятой всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов». - Новосибирск, 2011. - С. 209.

22. Пыльник Т.О., **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Иванова Л.Н., Маркель А.Л. Особенности ионного обмена в почках крыс НИСАГ с наследуемой индуцируемой стрессом артериальной гипертензией // Материалы пятой всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов». - Новосибирск, 2011. - С. 186.

23. **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Пыльник Т.О., Иванова Л.Н., Маркель А.Л. Изучение генетического контроля физиологических признаков у крыс НИСАГ с наследуемой индуцируемой стрессом артериальной гипертензией // Тезисы докладов XXI Съезда Физиологического общества им. И.П.Павлова. - М. – Калуга: Типография ООО "БЭСТ-принт", 2010. – 760 с. - С. 515.

24. Смоленская С.Э., **Редина О.Е.**, Маркель А.Л. Генетический контроль веса тела у крыс НИСАГ с наследуемой индуцируемой стрессом артериальной гипертензией // Тезисы докладов XXI Съезда Физиологического общества им. И.П.Павлова. - М. – Калуга: Типография ООО "БЭСТ-принт", 2010. – 760 с. - С. 568.

25. Пыльник Т.О., Ганилова Л.С., **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Иванова Л.Н., Маркель А.Л. Поиск дифференциально экспрессирующихся генов в почках крыс гипертензивной линии НИСАГ // Тезисы докладов XXI Съезда Физиологического общества им. И.П.Павлова. - М. – Калуга: Типография ООО "БЭСТ-принт", 2010. – 760 с. - С. 510.

26. **Redina O.E.**, Smolenskaya S.E., Pylnik T.O., Markel A.L. The genetic control of physiological traits in hypertensive ISIAH rats // The Seventh International Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure (BGRS 2010). – Novosibirsk: Издательство СО РАН, 2010. - P. 241.
27. Pylnik T.O., Smolenskaya S.E., Markel A.L., Ivanova L.N., **Redina O.E.** Identification of candidate genes for hypertensive phenotype manifestation in ISIAH rats // The Seventh International Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure (BGRS 2010). – Novosibirsk: Издательство СО РАН, 2010. - P. 239.
28. Tikhonov A.A., **Redina O.E.**, Efimov V.M., Markel A.L. Search for genetic loci associated with the manifestation of physiological characteristics of rats based on incomplete experimental data with the usage of artificial neural networks // The Seventh International Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure (BGRS 2010). – Novosibirsk: Издательство СО РАН, 2010. – P. 285.
29. Пыльник Т.О., **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Маркель А.Л. Изучение генов с различной экспрессией у гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс WAG // Съезд генетиков и селекционеров, посвященный 200-летию со дня рождения Ч. Дарвина и Пятый съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров. - Тезисы докладов. Часть 1. - Москва: Изд-во РГАУ-МСХА им. К.А.Тимирязева, 2009. - С. 97.
30. **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Пыльник Т.О., Маркель А.Л. Функциональный анализ генома крыс НИСАГ с наследуемой индуцируемой стрессом артериальной гипертензией // Съезд генетиков и селекционеров, посвященный 200-летию со дня рождения Ч. Дарвина и Пятый съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров. - Тезисы докладов. Часть 1. - Москва: Изд-во РГАУ-МСХА им. К.А.Тимирязева, 2009. - С. 98.
31. Дымшиц Г.М., **Редина О.Е.**, Федосеева Л.А., Смоленская С.Э., Антонов Е.В., Маркель А.Л. Генетика артериальной гипертонии: экспериментальное исследование // Съезд генетиков и селекционеров, посвященный 200-летию со дня рождения Ч. Дарвина и Пятый съезд Вавиловского общества генетиков и

селекционером. - Тезисы докладов. Часть 1. - Москва: Изд-во РГАУ-МСХА им. К.А.Тимирязева, 2009. - С. 418.

32. Маркель А.Л., Рязанова М.А., Федосеева Л.А., **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Пыльник Т.О., Алехина Т.А., Иванова Л.Н. Особенности функции катехоламиновой нейромедиаторной системы мозга у гипертензивных крыс линии НИСАГ // Научн. конф. «Медицинская геномика и протеомика». - Новосибирск, 2009. - С. 89.

33. Pylnik T.O., Smolenskaya S.E., Markel A.L., **Redina O.E.** Genetic control of hypertension in ISIAH rats // The Sixth International Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure (BGRS 2008). - Novosibirsk, 2008. - P. 200.

34. Смоленская С.Э., **Редина О.Е.**, Маркель А.Л. Генетический контроль уровня норадреналина в гипоталамусе и продолговатом мозге крыс НИСАГ // Материалы VI Сибирского физиологического съезда. Тезисы докладов в 2-ух томах. Т.П. – 218 с. – Барнаул, 2008. - Т. 2. - С. 10-11.

35. **Redina O.E.**, Smolenskaya S.E., Markel A.L. Ontogenetic Features of the Body Weight Genetic Control in ISIAH Rats with Inherited Stress-Induced Arterial Hypertension // Abstract for the 13th International SHR Symposium. - Prague, 2008. - Physiological Research. - V. 57. - № 3. - P. 62P.

36. **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Маркель А.Л. Изучение генетической основы проявления физиологических признаков на модели крыс НИСАГ с наследуемой индуцируемой стрессом артериальной гипертензией // Материалы Третьей всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов». - Новосибирск, 2007. - Сибирский консилиум (медико-фармацевтический журнал). - 2007. – № 7(62). - С.132-133.

37. Смоленская С.Э., **Редина О.Е.**, Маркель А.Л. Онтогенетические особенности генетического контроля веса тела у крыс НИСАГ с наследуемой индуцируемой стрессом артериальной гипертензией // Материалы Третьей всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов». -

Новосибирск, 2007. - Сибирский консилиум (медико-фармацевтический журнал). - 2007. - № 7(62). - С.135-136.

38. Маркель А.Л., **Редина О.Е.**, Сахаров Д.Г., Гишинский М.А., Шмерлинг М.Д., Якобсон Г.С. Генетико-физиологические механизмы формирования стресс-зависимой артериальной гипертензии (экспериментальное исследование) // Материалы Третьей всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов». - Новосибирск, 2007. - Сибирский консилиум (медико-фармацевтический журнал). - 2007. - № 7 (62). - С. 120.

39. **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Маркель А.Л. Изучение генетической детерминации эмоционального стресса на модели крыс НИСАГ с наследуемой индуцируемой стрессом артериальной гипертензией // Материалы Международной научной конференции Current Evolutionary Thinking in Biology, Medicine and Sociology, посвященной 90-летию со дня рождения акад. Д.К. Беляева. - Новосибирск, 2007. - С. 117-119.

40. **Redina O.E.**, Smolenskaya S.E., Markel A.L. Genetic and neuroendocrine mechanisms of stress sensitive hypertension in ISIAH rat strain // Abstract for the 2nd International Congress on Stress research. - Budapest, 2007. - P. 424.

41. **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Маркель А.Л. Двигательная активность крыс НИСАГ в тесте открытого поля контролируется генами 2-ой и 16-ой хромосом // XX-ый Съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова. - Тезисы докладов. - М.: Издательский дом «Русский врач», 2007. – 520 с. - С. 390.

42. Маркель А.Л., **Редина О.Е.**, Дымшиц Г.М., Гишинский М.А., Шмерлинг М.Д., Якобсон Г.С. Гены, стресс, гипертензия // XX Съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова. - Тезисы докладов. - М.: Издательский дом «Русский врач», 2007. – 520 с. - С. 324.

43. **Redina O.**, Smolenskaya S., Machanova N., Markel A. Quantitative trait loci for blood pressure and related traits in ISIAH rats with inherited stress-induced arterial hypertension // Abstract for the 12th International Symposium on SHR. Genetics of

Experimental and Human Hypertension in Relation with Environmental Factors. - Kyoto, 2006. - Clinical and Experimental Hypertension. - 2007. - V. 29. - № 4. - P. 238.

44. Иванова Л.Н., Маркель, **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Дымшиц Г.М., Кабилова Н.Г., Амстиславский С.Я., Сахаров Д.Г., Гишинский М.А. Нейроэндокринные и почечные механизмы регуляции артериального давления у крыс линии НИСАГ со стресс-чувствительной артериальной гипертензией // Материалы конференции «Фундаментальные науки – медицине». Москва, 2006. - С. 187.

45. Маркель А.Л., **Редина О.Е.**, Смоленская С.Э., Калашникова Е.В., Амстиславский С.Я., Сахаров Д.Г., Гишинский М.А., Шмерлинг М.Д., Якобсон Г.С. Причины и механизмы формирования стресс-зависимой артериальной гипертензии (экспериментальное исследование) // Материалы конференции «Артериальная гипертензия: органые поражения и сопутствующая патология. Современное состояние проблемы». - Томск, 2006. - Сибирский медицинский журнал (приложение). - 2006. - Т. 21. - № 1. - С. 60-61.

46. **Redina O.E.**, Machanova N.A., Efimov V.M., Markel A.L. Genetics of arterial hypertension: rats with inherited stress-induced arterial hypertension (ISIAH strain) display quantitative trait loci for blood pressure and for body and organ weights on chromosome 1 // Всероссийская конференция «Фундаментальные науки – медицине». - Новосибирск, 2005. - С. 76.

47. **Редина О.Е.**, Маханова Н.А., Маркель А.Л. Изучение генетического контроля артериального давления у гипертензивных крыс линии НИСАГ // 2-я Международная конференция «Молекулярная медицина и биобезопасность». - Москва, 2005. - С. 229.

48. Пивоварова Е.Н., **Редина О.Е.**, Маркель А.Л. Влияние иммобилизационного стресса на ДНК-связывающую активность ряда транскрипционных факторов у нормотензивной линии крыс WAG и гипертензивной линии НИСАГ // 2-я Международная конференция «Молекулярная медицина и биобезопасность». - Москва, 2005. - С. 209.

49. **О.Е. Редина**, К.А. Цецаркин, О.П. Черкасова, В.И. Федоров, А.Л. Маркель. Изучение особенностей экспрессии генов ренин-ангиотензиновой системы у крыс с наследуемой стресс индуцируемой гипертензией (линия НИСАГ) // Тезисы на Третьем съезде ВОГИС “Генетика в XXI веке: современное состояние и перспективы развития”. - Москва, 2004. - С. 341.
50. Кудряшова Д.Р., Горякин С.В., Хворостова Ю.В., **Редина О.Е.**, Дымшиц Г.М., Маркель А.Л. Генетическая модель артериальной гипертензии – крысы линии НИСАГ // Тезисы всероссийской научно-практической конференции «Современные достижения клинической генетики». - Москва, 2003. - Медицинская генетика. – 2003. - № 10. - С. 424.
51. **О.Е. Редина**, К.А. Цецаркин, О.П. Черкасова, В.И.Федоров, Г.М.Дымшиц, А.Л.Маркель. Анализ экспрессии гена ангиотензин-превращающего фермента в почках гипертензивных крыс линии НИСАГ // Тезисы: Всероссийский конгресс «Нефрология и диализ сегодня». - Новосибирск, 2003. - Нефрология и диализ. – 2003. - Т. 5. - № 3. - С. 267-268.
52. К.А. Цецаркин, Г.М. Дымшиц, **О.Е. Редина**. Сравнительный анализ первичной структуры кДНК и экспрессии гена ангиотензин конвертирующего фермента у крыс линии WAG и НИСАГ // Тезисы: Вторая научная конференция с международным участием "Эндокринная регуляция физиологических функций в норме и патологии", посвященная 80-летию со дня рождения профессора Михаила Григорьевича Колпакова. - Новосибирск, 2002. - http://www.nsc.ru/ws/show_abstract.dhtml?ru+49+4188.
53. **Redina O.E.**, Aronova S.L., Dymshits G.M., Markel A.L. Candidate genes responsible for arterial hypertension in ISIAH rats // Abstract for 10-th International Symposium on SHR and molecular medicine. “Rat Genetics, Genomics and Model Systems for Human Diseases”. - Berlin-Buch, 2001. - J. Mol. Med. – 2001. - V. 79. - № 2-3. - P. B25.

ИТОГИ ВЫПОЛНЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. С помощью QTL анализа в двух группах самцов гибридов F_2 (НИСАГ \times WAG) разного возраста (3-4-х и 6-и месяцев) было проведено картирование признаков, характеризующих уровень АД в покое и при воздействии эмоционального стресса, а также нескольких признаков, которые сопровождают развитие гипертонии. В обеих возрастных группах животных были проанализированы признаки: уровень АД в покое, уровень АД при стрессе, прирост уровня АД при стрессе, вес тела, вес надпочечников, относительный вес надпочечников, вес почек, относительный вес почек, вес сердца, относительный вес сердца, концентрация кортикостерона в плазме крови в покое, концентрация кортикостерона в плазме крови при стрессе, прирост концентрации кортикостерона при стрессе. В группе животных в возрасте 6-и месяцев были также проанализированы признаки: вес селезенки и относительный вес селезенки.

2. Некоторые из найденных нами QTLs ранее уже были ассоциированы с теми же признаками у других линий крыс, однако, некоторые локусы были ассоциированы с изучаемыми признаками впервые. Эти результаты предполагают, что у крыс линии НИСАГ генетический контроль рассматриваемых в нашей работе признаков может частично совпадать с генетическим контролем этих признаков у других линий гипертензивных крыс. Несовпадение ряда локусов предполагает участие в генетическом контроле этих признаков специфических факторов, которые могут иметь отношение к развитию стресс-чувствительной формы гипертонии, моделируемой линией крыс НИСАГ. Некоторые признаки (абсолютный и относительный вес селезенки) были нами картированы у крыс впервые.

3. Для большинства проанализированных нами признаков было показано, что присутствие аллелей крыс НИСАГ может оказывать различное влияние на проявление признака, т.е. в некоторых локусах присутствие аллелей крыс НИСАГ может увеличивать значение признака, а в некоторых локусах,

наоборот, уменьшать значение признака. Эти данные могут быть использованы в дальнейшей работе при выявлении генов-кандидатов, ассоциированных с развитием патологии, либо с адаптивным ответом, направленным на восстановление гомеостаза.

4. Картирование показало, что в фенотипическое проявление многих признаков могут вносить вклад локусы, в которых изменение значения признака связано с гетерозиготным генотипом. Соответственно, полученные нами результаты могут быть полезны для определения сочетания гаплотипов, приводящих к гетерозисным эффектам в проявлении изучаемых признаков.

5. Для некоторых признаков были найдены общие локусы, что предполагает наличие в этих QTLs либо генов с плейотропным действием на признаки, либо присутствие тесно сцепленных генов, каждый из которых участвует в контроле фенотипического проявления одного из признаков.

6. Для признаков, для которых невозможно напрямую оценить уровень экспрессии генов (например, уровень АД в покое, уровень АД при стрессе, вес тела) были определены вспомогательные фенотипы, которые могут быть использованы для определения генов-кандидатов, участвующих в контроле фенотипического проявления этих признаков.

7. QTL анализ был проведен в двух возрастных группах самцов гибридов F_2 (НИСАГ \times WAG), что позволило сделать заключение об изменении генетического контроля анализируемых признаков в процессе взросления животных.

8. В настоящем исследовании с помощью метода RNA-Seq впервые был проведен сравнительный анализ транскриптомов нескольких органов/тканей у гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс WAG в возрасте 3-х месяцев. Анализ был проведен в двух структурах мозга (стволе мозга и гипоталамусе), имеющих центры регуляции уровня АД, а также в периферических органах/тканях (надпочечнике, корковом и мозговом веществе почек), которые являются эффекторными звеньями и мишенями при развитии гипертонии. Во всех пяти проанализированных органах/тканях были

выявлены многочисленные гены с дифференциальным уровнем транскрипции у гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных контрольных крыс WAG. Функциональная аннотация найденных ДЭГ позволяет предполагать, что во всех проанализированных органах/тканях крыс НИСАГ имеются многочисленные гены, которые могут участвовать в модулировании различных биологических процессов, приводя к множественным отклонениям функционирования этих органов/тканей у гипертензивных животных

9. В каждом из пяти органов/тканей были выявлены многочисленные ДЭГ, ассоциированные с гипертонией и показано к каким биологическим процессам и метаболическим путям они относятся. Полученные результаты еще раз подчеркнули комплексную (полигенную) природу развития гипертонии.

10. В работе были найдены многочисленные ДЭГ, ассоциированные с заболеваниями, часто сопровождающими развитие гипертонии, а также и другие ДЭГ, включая гены, функции которых до настоящего времени не определены.

11. Проявление гипертензивного статуса крыс НИСАГ сопровождается изменениями в экспрессии генов, связанных с иммунными и воспалительными процессами.

12. Обсуждение полученных результатов показало, что некоторые ДЭГ могут быть ответственными за развитие патологических процессов, в то время как изменения в уровне транскрипции других ДЭГ могут оказывать компенсаторное действие и быть направлены на восстановление гомеостаза.

13. Впервые был проведен поиск SNPs, отличающих транскриптом гипертензивных крыс НИСАГ от транскриптома нормотензивных крыс WAG, а также сравнение найденных нуклеотидных замен с последовательностями геномов других 42-х линий и сублиний крыс, 11 из которых моделируют различные формы гипертонии, 10 линий используются как нормотензивный контроль, а остальные 21 линия моделируют другие патологии, не связанные с повышением уровня АД. Было показано существование значительных отличий генотипа крыс НИСАГ от генотипов всех остальных взятых в анализ

гипертензивных линий в рамках секвенированных транскрибируемых локусов. Работа выявила 1849 SNPs, которые являются специфическими для крыс линии НИСАГ, а также 158 SNPs, которые встречаются только у гипертензивных линий крыс (у крыс НИСАГ, а также у одной или нескольких других гипертензивных линий, но не встречаются у нормотензивных животных). Было показано отсутствие SNPs общих для всех гипертензивных линий крыс, что предполагает высокую специфичность молекулярно-генетических механизмов развития разных форм АГ. Были определены нуклеотидные варианты с возможным негативным влиянием на функцию и/или структуру белка, в том числе в генах, ассоциированных с гипертензией.

14. В настоящем исследовании мы использовали несколько подходов для определения генов-кандидатов: на основании имеющихся в последовательности их мРНК SNPs; на основании оценки их вклада в межлинейные различия с помощью методов многомерной статистики (PLS-DA); на основании их положения в QTLs; определяя гены дифференциально экспрессирующиеся у гипертензивных крыс по сравнению с контрольными во всех изученных органах-мишенях. Каждый из использованных нами подходов для выявления генов-кандидатов позволил определить многочисленные мишени.

15. Полученные результаты подчеркнули сложность механизма развития гипертензивного статуса организма. Тем не менее, на основании использования нескольких подходов был выявлен ген *Ephx2*, который можно рассматривать как один из наиболее перспективных генов-кандидатов для дальнейшего изучения возможности его использования в качестве мишени для фармакологического воздействия, направленного на профилактику или коррекцию гипертензивного состояния при развитии стресс-чувствительной формы гипертензии.

16. Было продемонстрировано, что полученные результаты QTL анализа и сравнительного анализа транскриптомов позволяют эффективно проводить поиск позиционных генов-кандидатов в локусах, ассоциированных с уровнем

АД в покое и при стрессе, а также с признаками, сопровождающими развитие гипертензивного статуса крыс НИСАГ - гипертрофия органов-мишеней (надпочечники, почки, сердце, селезенка), увеличение концентрации кортикостерона в плазме крови в покое и при стрессе.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящей работе выполнен большой объем работ по изучению генетического контроля стресс-чувствительной формы гипертонии у крыс линии НИСАГ. Тем не менее, эта тема имеет огромные перспективы дальнейшей разработки:

- 1) Продолжение определения в найденных нами локусах генов-кандидатов, обладающих плейотропным действием на фенотипическое проявление признаков, связанных с повышением уровня АД, а также с сопутствующими этому процессу признаками;
- 2) Изучение совместных эффектов нескольких локусов на проявление признаков.
- 3) Подтверждение возможности использования найденных нами генов-кандидатов в качестве потенциальных мишеней для профилактики/лечения стресс-чувствительной формы гипертонии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АКТГ	адренокортикотропный гормон
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АТ1 рецепторы	рецепторов ангиотензина первого типа
АТ2 рецепторы	рецепторы ангиотензина второго типа
ГАМК	гамма-аминомасляная кислота
ГГНС	гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ДЭГ	дифференциально экспрессирующиеся гены
НИСАГ	линия крыс с наследуемой индуцируемой стрессом артериальной гипертонией
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ЦНС	центральная нервная система
ADH	антидиуретический гормон
Ang I	ангиотензин I
Ang II	ангиотензин II
Ang III	ангиотензин III
CRH	(corticotrophin-releasing hormone) кортикотропин-рилизинг гормон
COMT	катехол-О-метилтрансфераза
CVLM	(caudal ventrolateral medulla) каудального вентролатерального отдела продолговатого мозга
DAVID	(The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery) база данных
EETs	(eicosatrienoic acids) эпоксиэйкозатриеновые кислоты
RPKM	(reads per kilobase of transcript per million mapped reads) – число фрагментов на длину транскрипта равную 1000

оснований, отнесенное к миллиону картированных фрагментов

GO	(Gene Ontology) база данных
KEGG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes Pathway Database
KKC	калликреин-кининовая система
MR	минералокортикоидный рецептор
NO	оксид азота
NTS	(nucleus tractus solitarii) ядро солитарного тракта
PLS-DA	partial-least squares discriminant analysis
POMC	проопиомеланокортин
PVN	паравентрикулярное ядро гипоталамуса
QTL	(Quantitative Trait Locus) анализ - картирование локусов количественного признака
RGD	база данных Rat Genome Database
RGSC	Rat Genome Sequencing Consortium
RNA-Seq	(RNA sequencing) секвенирование транскриптома
ROS	(reactive oxygen species) активные формы кислорода
RVLM	(rostral ventrolateral medulla) ростральному вентролатеральному отделу продолговатого мозга
sEH	(soluble epoxide hydrolase) растворимая эпоксидгидролаза
SHR	(spontaneously hypertensive rats) со спонтанно развивающейся гипертензией
SHRSP	(stroke-prone spontaneously hypertensive rats) со спонтанной гипертензией и склонностью к инсульту
SS	(salt-sensitive) линия крыс с солью чувствительной гипертензией
SIFT	(Sorting Intolerant From Tolerant) программа для анализа данных секвенирования
SNPs	однонуклеотидные замены (single nucleotide polymorphism)
WAG	(Wistar Albino Glaxo) нормотензивная линия крыс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова Т. О., Редина О. Е., Смоленская С. Э., Маркель А. Л. Повышенный уровень экспрессии мРНК гена *Ephx2* в почках гипертензивных крыс линии НИСАГ (ISIAN) // Молекулярная биология. - 2013. - Т. 47, № 6. - С. 942-948.
2. Адаричев В. А., Корохов Н. П., Остапчук В., Дымшиц Г. М., Маркель А. Л. Характеристика линий крыс с нормотензивным и гипертензивным статусом методом геномного фингерпринтинга // Генетика. - 1996. - Т. 32. - С. 1669-1677.
3. Амстиславский С. Я., Игоница Т. Н., Рожкова И. Н., Брусенцев Е. Ю., Роговая А. А., Рагаева Д. С., Напримеров В. А., Литвинова Е. А., Плюснина И. Ф., Маркель А. Л. Редеривация путем трансплантации эмбрионов линий лабораторных мышей и крыс // Вавиловский журнал генетики и селекции. - 2013. - Т. 17, № 1. - С. 147-161.
4. Антонов Е. В., Маркель А. Л., Якобсон Г. С. Альдостерон и стресс зависимая артериальная гипертензия // Бюл. эксперим. биол. и медицины. - 2011. - Т. 152, № 8. - С. 148-151.
5. Антонов Е. В., Морева Т. А., Черкасова О. П., Гишинский М. А., Маркель А. Л., Якобсон Г. С. Изучение секреторной активности коры надпочечника у гипертензивных крыс линии НИСАГ // Бюл. СО РАМН. - 2010. - Т. 30, № 4. - С. 68-75.
6. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М., Дупляков Д. В., Ефанов А. Ю., Жернакова Ю. В., Конради А. О., и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования эссе // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. - Т. 13, № 4. - С. 4-14.

7. Бузуева И. И., Филюшина Е. Е., Шмерлинг М. Д., Маркель А. Л., Якобсон Г. С. Возрастные особенности структурной организации мозгового вещества надпочечника у крыс гипертензивной линии НИСАГ // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2006. - Т. 142, № 12. - С. 604-606.

8. Бузуева И. И., Филюшина Е. Е., Шмерлинг М. Д., Маркель А. Л., Якобсон Г. С. Структурные особенности сетчатой зоны коры надпочечников у крыс гипертензивной линии НИСАГ // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2008. - Т. 146, № 11. - С. 594-596.

9. Бузуева И. И., Филюшина Е. Е., Шмерлинг М. Д., Маркель А. Л., Якобсон Г. С. Структурные особенности аденогипофиза у крыс гипертензивной линии НИСАГ в раннем периоде постнатального онтогенеза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2011. - Т. 152, № 9. - С. 244-248.

10. Бузуева И. И., Филюшина Е. Е., Шмерлинг М. Д., Маркель А. Л., Якобсон Г. С. Особенности локализации хромогранина в надпочечнике крыс линии НИСАГ (ISIAN) // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2012. - Т. 154, № 9. - С. 380-383.

11. Дубинина А. Д., Антонов Е. В., Федосеева Л. А., Пивоварова Е. Н., Маркель А. Л., Иванова Л. Н. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у крыс линии НИСАГ (ISIAN) со стресс-индуцированной артериальной гипертензией // Вавиловский журнал генетики и селекции. - 2016а. - Т. 20, № 6. - С. 954-958.

12. Дубинина А. Д., Низомов С. А., Маркель А. Л., Л.Н. И. Особенности реакции почки крыс со стресс-индуцируемой гипертензией (линия НИСАГ) на изоосмотическую нагрузку хлоридом натрия // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2016б. - Т. 102, № 1. - С. 56-66.

13. Жуковский Г. С., Константинов В. В., Варламова Т. А., Капустина А. В. Артериальная гипертония: эпидемиологическая ситуация в России и других странах // Русский Медицинский Журнал. - 1997. - Т. 5, № 9. - С. 551-558

14. Климов Л. О., Рязанова М. А., Федосеева Л. А., Маркель А. Л. Эффекты ингибирования звеньев ренин-ангиотензиновой системы головного мозга у крыс НИСАГ с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертонией // Вавиловский журнал генетики и селекции. - 2017. - Т. 21, № 6. - С. 735-741.

15. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Моисеев В. С. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 864.

16. Коростышевская И. М., Максимов В. Ф. Возрастные структурно-функциональные особенности миоэндокринных клеток сердца у крыс в норме и при наследственной гипертензии // Онтогенез. - 2013. - Т. 44, № 2. - С. 77.

17. Коростышевская И. М., Максимов В. Ф., Маркель А. Л., Шмерлинг М. Д., Бузуева И. И., Филюшина Е. Е., Якобсон Г. С. Атриуретические пептиды сердца и развитие наследственной гипертензии у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2012. - Т. 153, № 5. - С. 735-738.

18. Крыжановский Г. Н. Дизрегуляторная патология // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2002. - Т. 3. - С. 2-19.

19. Куликов В. Ю., Арчибасова Е. А. Пространственно-временные и нелинейные механизмы барорефлекторной регуляции кровообращения у лиц молодого возраста в условиях проведения клиноортостатической пробы // Медицина и образование в Сибири. - 2015. - Т. 5. - С. 46.

20. Лазарев В. А., Филюшина Е. Е., Бузуева И. И., Маркель А. Л., Шмерлинг М. Д., Якобсон Г. С. Структурные особенности капилляров почечных клубочков крыс гипертензивной линии НИСАГ // Бюллетень сибирского отделения Российской Академии Медицинских наук. - 2002. - Т. 22, № 1. - С. 89-92

21. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. - Ленинград: Медгиз, 1950. - 496.

22. Линин А. В., Маркель А. Л., Крупицкая Л. И., Богданов С. Г. О чувствительности тимуса к гипоплазирующему действию глюкокортикоидов

у гипертензивных крыс // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2010. - Т. 2/1. - С. 163-164.

23. Максимов В. Ф., Коростышевская И. М., Курганов С. А., Маркель А. Л., Руденко Н. С., Якобсон Г. С. Изменения миоэндокринных клеток правого предсердия у крыс при гипертензии и после снижения артериального давления // Цитология. - 2014. - Т. 56, № 10. -

24. Максимов В. Ф., Коростышевская И. М., Маркель А. Л., Филюшина Е. Е., Якобсон Г. С. Натрийуретические пептиды сердца и артериальная гипертензия: экспериментальное исследование // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2013. - Т. 1. - С. 4-9.

25. Маркель А. Л., Калашникова Е. В., Горякин С. В., Сахаров Д. Г., Морева Т. А., Дымшиц Г. М., Гишинский М. А., Якобсон Г. С. Характеристика функциональной активности симпатoadреналовой системы у гипертензивных крыс линии НИСАГ // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 2006. - Т. 141, № 3. - С. 244-247.

26. Маркель А. Л. Генетическая модель индуцированной стрессом артериальной гипертензии // Изв. АН СССР, Сер. Биологическая. - 1985. - Т. 3. - С. 466-469.

27. Мясников А. Л. Сущность и происхождение гипертонической болезни // Мясников А. Л., Ed. Гипертоническая болезнь (Современное состояние проблемы). - Москва: Медгиз, 1960. Т. - С. 3-18.

28. Николаев В. И., Денисенко Н. П., Денисенко М. Д. Тип кровообращения и адаптация (физиология и психология) // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2012. - Т. 2, № 38. - С. 70-73.

29. Орлов С. Н. Мембранная концепция патогенеза артериальной гипертензии: что мы знаем об этом полвека спустя? // Бюллетень сибирской медицины. - 2019. - Т. 18. - С. 234-247.

30. Пивоварова Е. Н., Душкин М. И., Перепечаева М. Л., Кобзев В. Ф., Труфакин В. А., Маркель А. Л. Все признаки метаболического синдрома у гипертензивной линии крыс НИСАГ ассоциируются с повышенной

активностью факторов транскрипции PPAR, LXR, PXR и CAR в печени. // Биомедицинская химия. - 2011. - Т. 57, № 4. - С. 435-445.

31. Постнов Ю. В., Орлов С. Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. - Москва: Издательство "Медицина", 1987. - 192.

32. Рязанова М. А. Экспрессия генов альфа1А-и альфа2А-адренорецепторов в миокарде и ткани почки у гипертензивных крыс линии НИСАГ (ISIAH) // Бюллетень СО РАМН. - 2012. - Т. 32, № 1. - С. 43-47.

33. Серяпина А. А., Шевелев О. Б., Мошкин М. П., Маркель А. Л. Характеристика кровотока по магистральным артериям у гипертензивных крыс линии НИСАГ (ISIAH) со стресс-зависимой артериальной гипертензией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2016. - Т. 161, № 4. - С. 452-456.

34. Смирнова С. Л., Рощевский М. П., Рощевская И. М. Деполяризация эпикарда предсердий в области устьев легочных вен у гипертензивных крыс линии НИСАГ // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 2014. - Т. 157, № 3. - С. 305-308.

35. Суслонова О. В., Рощевская И. М., Распутина А. А. Морфометрия желудочков сердца крыс линии НИСАГ в период раннего постнатального развития // Известия Коми научного центра УРО РАН. - 2016. - Т. 1, № 25. - С. 45-50.

36. Тинников А. А., Бажан Н. М. Определение глюкокортикоидов в плазме крови и инкубатах надпочечников методом конкурентного связывания гормонов белками без предварительной экстракции // Лаб. дело. - 1984. - Т. 12. - С. 709-713.

37. Федосеева Л. А., Рязанова М. А., Антонов Е. В., Дымшиц Г. М., Маркель А. Л. Экспрессия генов рениновой системы почки и сердца у гипертензивных крыс линии НИСАГ // Биомедицинская химия. - 2011. - Т. 57, № 4. - С. 410-419.

38. Филюшина Е. Е., Шмерлинг М. Д., Бузуева И. И., Лазарев В. А., Маркель А. Л., Якобсон Г. С. Структурные особенности реномедуллярных

интерстициальных клеток крыс гипертензивной линии НИСАГ // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2013. - Т. 155, № 3. - С. 391-396.

39. Хворостова Ю. В., Горякин С. В., Петрова Г. В., Филипенко М. Л., Шихевич С. Г., Редина О. Е., Дымшиц Г. М., Маркель А. Л. Характеристика гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у гипертензивных крыс линии НИСАГ // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2002. - Т. 88, № 11. - С. 1423-1432.

40. Хворостова Ю. В., Филипенко М. Л., Дымшиц Г. М., Маркель А. Л. Экспрессия гена проопиомеланокортина в гипофизе гипертензивных крыс линии НИСАГ // Генетика. - 2001. - Т. 37, № 5. - С. 643-648.

41. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Евразийский кардиологический журнал. - 2015. - Т. 2. - С. 3-30.

42. Черкасова О. П. Активность 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы печени и почек крыс при наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензии // Биомедицинская химия. - 2006. - Т. 52, № 6. - С. 568-575.

43. Черкасова О. П., Федоров В. И., Маркель А. Л. Активность ангиотензинпревращающего фермента при наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензии // Бюлл. эксперим. биол. мед. - 2005. - Т. 140, № 10. - С. 381-383.

44. Черниговский В. Н. Интероцепция. - Ленинград: Наука, 1985. - 413.

45. Шевелев О. Б., Серяпина А. А., Маркель А. Л., Мошкин М. П. Метаболиты мозга у крыс линий НИСАГ и Вистар // Вавиловский журнал генетики и селекции. - 2015. - Т. 19, № 4. - С. 427-431.

46. Шмерлинг М. Д., Бузуева И. И., Коростышевская И. М., Лазарев В. А., Максимов В. Ф., Филюшина Е. Е., Маркель А. Л., Якобсон Г. С. Стереоморфометрическое исследование органов-мишеней у крыс с наследственной артериальной гипертензией в разные периоды постнатального

онтогенеза при изменении условий вскармливания // Морфология. - 2005. - Т. 128, № 4. - С. 85-90.

47. Шмерлинг М. Д., Филюшина Е. Е., Лазарев В. А., Бузуева И. И., Маркель А. Л., Якобсон Г. С. Ультраструктурные особенности почечных телец у крыс с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией // Морфология. - 2001. - Т. 120, № 6. - С. 70-74.

48. Шорин Ю. П., Маркель А. Л., Селятицкая В. Г., Пальчикова Н. А., Гринберг П. М., Амстиславский С. Я. Эндокринно-метаболические отношения у крыс с генетически обусловленной артериальной гипертензией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1990а. - Т. 109, № 6. - С. 575-576.

49. Шорин Ю. П., Седова Л. А., Селятицкая В. Г., Маркель А. Л. Эндокринно-лимфоидный взаимоотношения у крыс с наследственно обусловленной артериальной гипертензией // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1990б. - Т. 98, № 4. - С. 57-61.

50. Якобсон Г. С., Шмерлинг М. Д., Бузуева И. И., Антонов А. Р., Филюшина Е. Е., Коростышевская И. М., Максимов В. Ф., Лазарев В. А., Маркель А. Л., Селятицкая В. Г., и др. Влияние факторов среды на механизмы формирования и развития артериальной гипертензии у животных с отягощенной наследственностью // Бюлл. СО РАМН. - 2004. - Т. 2. - С. 164-169.

51. Abolbashari M. White Coat Hypertension and Cardiovascular Diseases: Innocent or Guilty // Curr Cardiol Rep. - 2018. - Vol. 20, № 4. - P. 25.

52. Abou-Saleh H., Pathan A. R., Daalis A., Hubrack S., Abou-Jassoum H., Al-Naeimi H., Rusch N. J., Machaca K. Inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3) receptor up-regulation in hypertension is associated with sensitization of Ca²⁺ release and vascular smooth muscle contractility // J Biol Chem. - 2013. - Vol. 288, № 46. - P. 32941-32951.

53. Adly A. A., Elbarbary N. S., Ismail E. A., Hassan S. R. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in children and adolescents with type 1 diabetes

mellitus: relation to diabetic micro-vascular complications and carotid intima media thickness // *J Diabetes Complications*. - 2014. - Vol. 28, № 3. - P. 340-347.

54. Afonso V., Champy R., Mitrovic D., Collin P., Lomri A. Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases // *Joint Bone Spine*. - 2007. - Vol. 74, № 4. - P. 324-329.

55. Agbor L. N., Walsh M. T., Boberg J. R., Walker M. K. Elevated blood pressure in cytochrome P4501A1 knockout mice is associated with reduced vasodilation to omega-3 polyunsaturated fatty acids // *Toxicol Appl Pharmacol*. - 2012. - Vol. 264, № 3. - P. 351-360.

56. Agbor L. N., Wiest E. F., Rothe M., Schunck W. H., Walker M. K. Role of CYP1A1 in modulating the vascular and blood pressure benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids // *J Pharmacol Exp Ther*. - 2014. - Vol. 351, № 3. - P. 688-698.

57. Ahmadiyeh N., Churchill G. A., Shimomura K., Solberg L. C., Takahashi J. S., Redei E. E. X-linked and lineage-dependent inheritance of coping responses to stress // *Mamm Genome*. - 2003. - Vol. 14, № 11. - P. 748-757.

58. Aitman T. J., Glazier A. M., Wallace C. A., Cooper L. D., Norsworthy P. J., Wahid F. N., Al-Majali K. M., Trembling P. M., Mann C. J., Shoulders C. C., et al. Identification of Cd36 (Fat) as an insulin-resistance gene causing defective fatty acid and glucose metabolism in hypertensive rats // *Nat Genet*. - 1999. - Vol. 21, № 1. - P. 76-83.

59. Althubiti M., Lezina L., Carrera S., Jukes-Jones R., Giblett S. M., Antonov A., Barlev N., Saldanha G. S., Pritchard C. A., Cain K., Macip S. Characterization of novel markers of senescence and their prognostic potential in cancer // *Cell Death Dis*. - 2014. - Vol. 5. - P. e1528.

60. Altshuler D., Daly M. J., Lander E. S. Genetic mapping in human disease // *Science*. - 2008. - Vol. 322, № 5903. - P. 881-888.

61. Amaya F., Tanaka M., Hayashi S., Tanaka Y., Ibata Y. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis sensitization after chronic salt loading // *Neuroendocrinology*. - 2001. - Vol. 73, № 3. - P. 185-193.

62. Amstislavsky S., Welker P., Fruhauf J. H., Maslova L., Ivanova L., Jensen B., Markel A. L., Bachmann S. Renal and endocrine changes in rats with inherited stress-induced arterial hypertension (ISIAH) // *Histochem Cell Biol.* - 2006. - Vol. 125, № 6. - P. 651-659.
63. Anders H. J., Baumann M., Tripepi G., Mallamaci F. Immunity in arterial hypertension: associations or causalities? // *Nephrol Dial Transplant.* - 2015. - Vol. 30, № 12. - P. 1959-1964.
64. Andrew P. S., Deng Y., Sultanian R., Kaufman S. Nitric oxide increases fluid extravasation from the splenic circulation of the rat // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* - 2001. - Vol. 280, № 4. - P. R959-967.
65. Aneas I., Rodrigues M. V., Pauletti B. A., Silva G. J., Carmona R., Cardoso L., Kwitek A. E., Jacob H. J., Soler J. M., Krieger J. E. Congenic strains provide evidence that four mapped loci in chromosomes 2, 4, and 16 influence hypertension in the SHR // *Physiol Genomics.* - 2009. - Vol. 37, № 1. - P. 52-57.
66. Antonov Y. V. The secretory activity of adrenal glands in the stress-sensitive arterial hypertension: the experimental study on ISIAH rat strain // PhD Thesis. - 2013. - Vol. <http://icg.nsc.ru/isiah/en/category/publications/>, № Accessed 11 Sept 2016 [in Russian]. -
67. Antonov Y. V., Alexandrovich Y. V., Redina O. E., Gilinsky M. A., Markel A. L. Stress and hypertensive disease: adrenals as a link. Experimental study on hypertensive ISIAH rat strain // *Clinical and Experimental Hypertension.* - 2016. - Vol. 38, № 5. - P. 415-423.
68. Archer J. Tests for emotionality in rats and mice: a review // *Anim. Behav.* - 1973. - Vol. 21, № 2. - P. 205-235.
69. Arnett M. G., Muglia L. M., Laryea G., Muglia L. J. Genetic Approaches to Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Regulation // *Neuropsychopharmacology.* - 2016. - Vol. 41, № 1. - P. 245-260.
70. Arrighi I., Bloch-Faure M., Grahammer F., Bleich M., Warth R., Mengual R., Drici M. D., Barhanin J., Meneton P. Altered potassium balance and aldosterone

secretion in a mouse model of human congenital long QT syndrome // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 2001. - Vol. 98, № 15. - P. 8792-8797.

71. Asano A., Jin H. K., Watanabe T. Mouse Mx2 gene: organization, mRNA expression and the role of the interferon-response promoter in its regulation // *Gene.* - 2003. - Vol. 306. - P. 105-113.

72. Ashenagar M. S., Tabuchi M., Kinoshita K., Ooshima K., Niwa A., Watanabe Y., Yoshida M., Shimada K., Yasunaga T., Yamanishi H., Higashino H. Gene expression in the adrenal glands of three spontaneously hypertensive rat substrains // *Mol Med Rep.* - 2010. - Vol. 3, № 2. - P. 213-222.

73. Atanur S. S., Birol I., Guryev V., Hirst M., Hummel O., Morrissey C., Behmoaras J., Fernandez-Suarez X. M., Johnson M. D., McLaren W. M., et al. The genome sequence of the spontaneously hypertensive rat: Analysis and functional significance // *Genome Res.* - 2010. - Vol. 20, № 6. - P. 791-803.

74. Atanur S. S., Diaz A. G., Maratou K., Sarkis A., Rotival M., Game L., Tschannen M. R., Kaisaki P. J., Otto G. W., Ma M. C., et al. Genome sequencing reveals loci under artificial selection that underlie disease phenotypes in the laboratory rat // *Cell.* - 2013. - Vol. 154, № 3. - P. 691-703.

75. Atchley W. R., Wei R., Crenshaw P. Cellular consequences in the brain and liver of age-specific selection for rate of development in mice // *Genetics.* - 2000. - Vol. 155, № 3. - P. 1347-1357.

76. Ba Aqeel S. H., Sanchez A., Batlle D. Angiotensinogen as a biomarker of acute kidney injury // *Clin Kidney J.* - 2017. - Vol. 10, № 6. - P. 759-768.

77. Backman-Petersson E., Butcher G. W., Hedlund G. Self-MHC class Ia (RT1-A(n)) protects cells co-expressing the activatory allogeneic MHC class Ib molecule (RT1-E(u)) from NK lysis // *Int Immunol.* - 2000. - Vol. 12, № 6. - P. 843-850.

78. Bardsley E. N., Davis H., Ajijola O. A., Buckler K. J., Ardell J. L., Shivkumar K., Paterson D. J. RNA Sequencing Reveals Novel Transcripts from Sympathetic Stellate Ganglia During Cardiac Sympathetic Hyperactivity // *Sci Rep.* - 2018. - Vol. 8, № 1. - P. 8633.

79. Barker M., Rayens W. Partial least squares for discrimination // *Journal of Chemometrics*. - 2003. - Vol. 17, № 3. - P. 166–173.

80. Barroso I., Gurnell M., Crowley V. E., Agostini M., Schwabe J. W., Soos M. A., Maslen G. L., Williams T. D., Lewis H., Schafer A. J., Chatterjee V. K., O'Rahilly S. Dominant negative mutations in human PPAR γ associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension // *Nature*. - 1999. - Vol. 402, № 6764. - P. 880-883.

81. Basten C. J., Weir B. S., Zeng Z.-B. Zmap-a QTL cartographer. // Smith C., Gavora J. S., Benkel B., Chesnais J., Fairfull W., Gibson J. P., Kennedy B. W. Burnside E. B., Eds. *Proceedings of the 5th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production: Computing Strategies and Software*. - Guelph, Ontario, Canada: Organizing Committee, 5th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, 1994. Vol. 22. - P. 65-66.

82. Basten C. J., Weir B. S., Zeng Z.-B. QTL Cartographer, Version 1.17 // Department of Statistics, North Carolina State University, Raleigh, NC. - 2004. - . -

83. Bechtold A. G., Patel G., Hochhaus G., Scheuer D. A. Chronic blockade of hindbrain glucocorticoid receptors reduces blood pressure responses to novel stress and attenuates adaptation to repeated stress // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. - 2009. - Vol. 296, № 5. - P. R1445-1454.

84. Beck S. R., Brown W. M., Williams A. H., Pierce J., Rich S. S., Langefeld C. D. Age-stratified QTL genome scan analyses for anthropometric measures // *BMC Genet*. - 2003. - Vol. 4, № Suppl 1. - P. S31.

85. Ben-Ishay D., Kobrin I., Saliternick-Vardi R., Feurstein G., Zamir N. The Sabra hypertension prone (H) and hypertension resistant (N) rat strain // *Paroi Arterielle*. - 1980. - Vol. 6, № 3. - P. 157-159.

86. Benarroch E. E. Neurotransmitters and neuromodulators in the central nervous system and cardiovascular regulation // Mathias C. J. Bannister R., Eds. *Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*. - Oxford: Oxford University Press, 2013. Vol. - P. 52-63.

87. Benarroch E. E., Balda M. S., Finkielman S., Nahmod V. E. Neurogenic hypertension after depletion of norepinephrine in anterior hypothalamus induced by 6-hydroxydopamine administration into the ventral pons: role of serotonin // *Neuropharmacology*. - 1983. - Vol. 22, № 1. - P. 29-34.

88. Bendeck M. P., Zempo N., Clowes A. W., Galardy R. E., Reidy M. A. Smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase expression after arterial injury in the rat // *Circ Res*. - 1994. - Vol. 75, № 3. - P. 539-545.

89. Benjamin E. J., Blaha M. J., Chiuve S. E., Cushman M., Das S. R., Deo R., de Ferranti S. D., Floyd J., Fornage M., Gillespie C., et al., Subcommittee. A. H. A. S. C. a. S. S. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*. - 2017. - Vol. 135, № 10. - P. e146-e603.

90. Bergen H. T., Mizuno T., Taylor J., Mobbs C. V. Resistance to diet-induced obesity is associated with increased proopiomelanocortin mRNA and decreased neuropeptide Y mRNA in the hypothalamus // *Brain Res*. - 1999. - Vol. 851, № 1-2. - P. 198-203.

91. Bernhagen J., Krohn R., Lue H., Gregory J. L., Zerneck A., Koenen R. R., Dewor M., Georgiev I., Schober A., Leng L., et al. MIF is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment // *Nat Med*. - 2007. - Vol. 13, № 5. - P. 587-596.

92. Bettler B., Kaupmann K., Mosbacher J., Gassmann M. Molecular structure and physiological functions of GABA(B) receptors // *Physiol Rev*. - 2004. - Vol. 84, № 3. - P. 835-867.

93. Biaggioni I. Sympathetic control of the circulation in hypertension: lessons from autonomic disorders // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. - 2003. - Vol. 12, № 2. - P. 175-180.

94. Bianchi G., Ferrari P., Barber B. R. The Milan hypertensive strain // de Jong W., Ed. *Genetic Models of Hypertension*. - Amsterdam - New York - Oxford: Elsevier, 1984. Vol. 4. - P. 328-349.

95. Bianchi G., Fox U., Imbasciati E. The development of a new strain of spontaneously hypertensive rats // *Life Sci*. - 1974. - Vol. 14, № 2. - P. 339-347.

96. Bierhaus A., Wolf J., Andrassy M., Rohleder N., Humpert P. M., Petrov D., Ferstl R., von Eynatten M., Wendt T., Rudofsky G., et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 2003. - Vol. 100, № 4. - P. 1920-1925.
97. Bihoreau M. T., Ceccherini I., Browne J., Kränzlin B., Romeo G., Lathrop G. M., James M. R., Gretz N. Location of the first genetic locus, PKDr1, controlling autosomal dominant polycystic kidney disease in Han:SPRD cy/+ rat // *Hum Mol Genet.* - 1997. - Vol. 6, № 4. - P. 609-613.
98. Bilusic M., Bataillard A., Tschannen M. R., Gao L., Barreto N. E., Vincent M., Wang T., Jacob H. J., Sassard J., Kwitek A. E. Mapping the genetic determinants of hypertension, metabolic diseases, and related phenotypes in the lyon hypertensive rat // *Hypertension.* - 2004. - Vol. 44, № 5. - P. 695-701.
99. Blankenhorn E. P., Rodemich L., Martin-Fernandez C., Leif J., Greiner D. L., Mordes J. P. The rat diabetes susceptibility locus Iddm4 and at least one additional gene are required for autoimmune diabetes induced by viral infection // *Diabetes.* - 2005. - Vol. 54, № 4. - P. 1233-1237.
100. Blasi E. R., Rocha R., Rudolph A. E., Blomme E. A., Polly M. L., McMahon E. G. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats // *Kidney Int.* - 2003. - Vol. 63, № 5. - P. 1791-1800.
101. Blazer-Yost B. L., Păunescu T. G., Helman S. I., Lee K. D., Vlahos C. J. Phosphoinositide 3-kinase is required for aldosterone-regulated sodium reabsorption // *Am J Physiol.* - 1999. - Vol. 277, № 3 Pt 1. - P. C531-536.
102. Blomhoff R., Blomhoff H. K. Overview of retinoid metabolism and function // *J Neurobiol.* - 2006. - Vol. 66, № 7. - P. 606-630.
103. Bloomfield D. A., Park A. Decoding white coat hypertension // *World J Clin Cases.* - 2017. - Vol. 5, № 3. - P. 82-92.
104. Bo"nner G., Preis S., Schunk U., Toussaint C., Kaufmann W. Hemodynamic effects of bradykinin on systemic and pulmonary circulation in healthy and hypertensive humans // *J Cardiovasc Pharmacol.* - 1990. - Vol. 15, № Suppl 6. - P. S46-56.

105. Bobko A. A., Sergeeva S. V., Bagryanskaya E. G., Markel A. L., Khramtsov V. V., Reznikov V. A., Kolosova N. G. ¹⁹F NMR measurements of NO production in hypertensive ISIAH and OXYS rats // *Biochem Biophys Res Commun.* - 2005. - Vol. 330, № 2. - P. 367-370.

106. Bonn  A. C., den Bieman M. G., Gillissen G. F., Lankhorst A., Kenyon C. J., van Zutphen B. F., van Lith H. A. Quantitative trait loci influencing blood and liver cholesterol concentration in rats // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2002. - Vol. 22, № 12. - P. 2072-2079.

107. Boone J. L. Stress and hypertension // *Prim Care.* - 1991. - Vol. 18, № 3. - P. 623-649.

108. Borchardt R. T., Schasteen C. S. Phenol sulfotransferase. I. Purification of a rat liver enzyme by affinity chromatography // *Biochim Biophys Acta.* - 1982. - Vol. 708, № 3. - P. 272-279.

109. Boulaftali Y., Adam F., Venisse L., Ollivier V., Richard B., Taieb S., Monard D., Favier R., Alessi M. C., Bryckaert M., Arocas V., Jandrot-Perrus M., Bouton M. C. Anticoagulant and antithrombotic properties of platelet protease nexin-1 // *Blood.* - 2010. - Vol. 115, № 1. - P. 97-106.

110. Bouton M. C., Venisse L., Richard B., Pouzet C., Arocas V., Jandrot-Perrus M. Protease nexin-1 interacts with thrombomodulin and modulates its anticoagulant effect // *Circ Res.* - 2007. - Vol. 100, № 8. - P. 1174-1181.

111. Braga V. A., Medeiros I. A., Ribeiro T. P., Fran a-Silva M. S., Botelho-Ono M. S., Guimar es D. D. Angiotensin-II-induced reactive oxygen species along the SFO-PVN-RVLM pathway: implications in neurogenic hypertension // *Braz J Med Biol Res.* - 2011. - Vol. 44, № 9. - P. 871-876.

112. Braunstein T. H., Sorensen C. M., Holstein-Rathlou N. H. Connexin abundance in resistance vessels from the renal microcirculation in normo- and hypertensive rats // *APMIS.* - 2009. - Vol. 117, № 4. - P. 268-276.

113. Briet M., Barhoumi T., Mian M. O., Coelho S. C., Ouerd S., Rautureau Y., Coffman T. M., Paradis P., Schiffrin E. L. Aldosterone-Induced Vascular

Remodeling and Endothelial Dysfunction Require Functional Angiotensin Type 1a Receptors // *Hypertension*. - 2016. - Vol. 67, № 5. - P. 897-905.

114. Briones A. M., Gonzalez J. M., Somoza B., Giraldo J., Daly C. J., Vila E., Gonzalez M. C., McGrath J. C., Arribas S. M. Role of elastin in spontaneously hypertensive rat small mesenteric artery remodelling // *J Physiol*. - 2003. - Vol. 552, № Pt 1. - P. 185-195.

115. Brody M. J., Varner K. J., Vasquez E. C., Lewis S. J. Central nervous system and the pathogenesis of hypertension. Sites and mechanisms // *Hypertension*. - 1991. - Vol. 18(5 Suppl). - P. III7-12.

116. Brookes Z. L., Kaufman S. Effects of atrial natriuretic peptide on the extrasplenic microvasculature and lymphatics in the rat in vivo // *J Physiol*. - 2005. - Vol. 565 (Pt 1). - P. 269-277.

117. Brown D. M., Provoost A. P., Daly M. J., Lander E. S., Jacob H. J. Renal disease susceptibility and hypertension are under independent genetic control in the fawn-hooded rat // *Nat Genet*. - 1996. - Vol. 12, № 1. - P. 44-51.

118. Browning B. L., Browning S. R. Haplotypic analysis of Wellcome Trust Case Control Consortium data // *Hum Genet*. - 2008. - Vol. 123, № 3. - P. 273-280.

119. Brun P. J., Yang K. J., Lee S. A., Yuen J. J., Blaner W. S. Retinoids: Potent regulators of metabolism // *Biofactors*. - 2013. - Vol. 39, № 2. - P. 151-163.

120. Buglioni A., Cannone V., Cataliotti A., Sangaralingham S. J., Heublein D. M., Scott C. G., Bailey K. R., Rodeheffer R. J., Dessi-Fulgheri P., Sarzani R., Burnett J. C., Jr. Circulating aldosterone and natriuretic peptides in the general community: relationship to cardiorenal and metabolic disease // *Hypertension*. - 2015. - Vol. 65, № 1. - P. 45-53.

121. Burford N. G., Webster N. A., Cruz-Topete D. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation of Glucocorticoids in the Cardiovascular System // *Int J Mol Sci*. - 2017 - Vol. 18, № 10. - P. pii: E2150.

122. Burnside J., Buckland P. R., Chin W. W. Isolation and characterization of the gene encoding the alpha-subunit of the rat pituitary glycoprotein hormones // *Gene*. - 1988. - Vol. 70, № 1. - P. 67-74.

123. Buys E. S., Raher M. J., Kirby A., Shahid M., Baron D. M., Hayton S. R., Tainsh L. T., Sips P. Y., Rauwerdink K. M., Yan Q., et al. Genetic modifiers of hypertension in soluble guanylate cyclase $\alpha 1$ -deficient mice // *J Clin Invest.* - 2012. - Vol. 122, № 6. - P. 2316-2325.
124. Calkin A. C., Giunti S., Jandeleit-Dahm K. A., Allen T. J., Cooper M. E., Thomas M. C. PPAR- α and - γ agonists attenuate diabetic kidney disease in the apolipoprotein E knockout mouse // *Nephrol Dial Transplant.* - 2006. - Vol. 21, № 9. - P. 2399-2405.
125. Cameron F., Kaymakci B., Byrt E. A., Ebeling P. R., Warne G. L., Wark J. D. Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia // *J Clin Endocrinol Metab.* - 1995. - Vol. 80, № 7. - P. 2238-2243.
126. Campbell-Lloyd A. J., Mundy J., Deva R., Lampe G., Hawley C., Boyle G., Griffin R., Thompson C., Shah P. Is alpha-B crystallin an independent marker for prognosis in lung cancer? // *Heart Lung Circ.* - 2013. - Vol. 22, № 9. - P. 759-766.
127. Campbell W. B., Fleming I. Epoxyeicosatrienoic acids and endothelium-dependent responses // *Pflugers Arch.* - 2010. - Vol. 459, № 6. - P. 881-895.
128. Campese V. M. A new model of neurogenic hypertension caused by renal injury: pathophysiology and therapeutic implications // *Clin Exp Nephrol.* - 2003. - Vol. 7, № 3. - P. 167-171.
129. Cao C., Kang C. W., Kim S. Z., Kim S. H. Augmentation of moxonidine-induced increase in ANP release by atrial hypertrophy // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - 2004. - Vol. 287, № 1. - P. H150-156.
130. Carlborg O., Kerje S., Schu"tz K., Jacobsson L., Jensen P., Andersson L. A global search reveals epistatic interaction between QTL for early growth in the chicken // *Genome Res.* - 2003. - Vol. 13, № 3. - P. 413-421.
131. Carmichael C. Y., Wainford R. D. Hypothalamic signaling mechanisms in hypertension // *Curr Hypertens Rep.* - 2015. - Vol. 17, № 5. - P. 39.
132. Carnevale D., Mascio G., Ajmone-Cat M. A., D'Andrea I., Cifelli G., Madonna M., Coccozza G., Frati A., Carullo P., Carnevale L., et al. Role of

neuroinflammation in hypertension-induced brain amyloid pathology // *Neurobiol Aging*. - 2012. - Vol. 33, № 1. - P. 205.e219-229.

133. Cerutti C., Kurdi M., Bricca G., Hodroj W., Paultre C., Randon J., Gustin M. P. Transcriptional alterations in the left ventricle of three hypertensive rat models // *Physiol Genomics*. - 2006. - Vol. 27, № 3. - P. 295-308.

134. Cervenka L., Mitchell K. D., Oliverio M. I., Coffman T. M., Navar L. G. Renal function in the AT1A receptor knockout mouse during normal and volume-expanded conditions // *Kidney Int*. - 1999. - Vol. 56, № 5. - P. 1855-1862.

135. Chakravarti A. Genomics is not enough. // *Science*. - 2011. - Vol. 334, № 6052. - P. 15.

136. Chalifoux J. R., Carter A. G. GABAB receptor modulation of synaptic function // *Curr Opin Neurobiol*. - 2011. - Vol. 21, № 2. - P. 339-344.

137. Chan S. H., Chan J. Y. Brain stem oxidative stress and its associated signaling in the regulation of sympathetic vasomotor tone // *J Appl Physiol* (1985). - 2012. - Vol. 113, № 12. - P. 1921-1928.

138. Charkoftaki G., Chen Y., Han M., Sandoval M., Yu X., Zhao H., Orlicky D. J., Thompson D. C., Vasiliou V. Transcriptomic analysis and plasma metabolomics in *Aldh16a1*-null mice reveals a potential role of ALDH16A1 in renal function // *Chem Biol Interact*. - 2017. - Vol. 276. - P. 15-22.

139. Chen H., Montagnani M., Funahashi T., Shimomura I., Quon M. J. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells // *J Biol Chem*. - 2003. - Vol. 278, № 45. - P. 45021-45026.

140. Chen Q., Gruber H., Swist E., Pakenham C., Ratnayake W. M., Scoggan K. A. Influence of dietary phytosterols and phytostanols on diastolic blood pressure and the expression of blood pressure regulatory genes in SHRSP and WKY inbred rats // *Br J Nutr*. - 2009. - Vol. 102, № 1. - P. 93-101.

141. Chiamvimonvat N., Ho C. M., Tsai H. J., Hammock B. D. The soluble epoxide hydrolase as a pharmaceutical target for hypertension // *J Cardiovasc Pharmacol*. - 2007. - Vol. 50, № 3. - P. 225-237.

142. Churchill G. A., Doerge R. W. Empirical Threshold Values for Quantitative Trait Mapping // *Genetics*. - 1994. - Vol. 138. - P. 963-971.

143. Clemitson J. R., Dixon R. J., Haines S., Bingham A. J., Patel B. R., Hall L., Lo M., Sassard J., Charchar F. J., Samani N. J. Genetic dissection of a blood pressure quantitative trait locus on rat chromosome 1 and gene expression analysis identifies SPON1 as a novel candidate hypertension gene // *Circ Res*. - 2007. - Vol. 100, № 7. - P. 992-999.

144. Colombari E., Sato M. A., Cravo S. L., Bergamaschi C. T., Campos R. R. J., Lopes O. U. Role of the medulla oblongata in hypertension // *Hypertension*. - 2001. - Vol. 38, № 3 Pt 2. - P. 549-554.

145. Corenblum M. J., Wise V. E., Georgi K., Hammock B. D., Doris P. A., Fornage M. Altered soluble epoxide hydrolase gene expression and function and vascular disease risk in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat // *Hypertension*. - 2008. - Vol. 51, № 2. - P. 567-573.

146. Costa Ade F., Franco O. L. Insights into RNA transcriptome profiling of cardiac tissue in obesity and hypertension conditions // *J Cell Physiol*. - 2015. - Vol. 230, № 5. - P. 959-968.

147. Cowley A. W., Jr., Moreno C., Jacob H. J., Peterson C. B., Stingo F. C., Ahn K. W., Liu P., Vannucci M., Laud P. W., Reddy P., et al. Characterization of biological pathways associated with a 1.37 Mbp genomic region protective of hypertension in Dahl S rats // *Physiol Genomics*. - 2014. - Vol. 46, № 11. - P. 398-410.

148. Cowley A. W., Jr., Nadeau J. H., Baccarelli A., Berecek K., Fornage M., Gibbons G. H., Harrison D. G., Liang M., Nathanielsz P. W., O'Connor D. T., et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on epigenetics and hypertension // *Hypertension*. - 2012. - Vol. 59, № 5. - P. 899-905.

149. Cowley A. W. J. Long-term control of arterial blood pressure // *Physiol Rev*. - 1992. - Vol. 72, № 1. - P. 231-300.

150. Cowley A. W. J. The genetic dissection of essential hypertension // *Nat Rev Genet*. - 2006. - Vol. 7, № 11. - P. 829-840.

151. Cowley A. W. J., Abe M., Mori T., O'Connor P. M., Ohsaki Y., Zheleznova N. N. Reactive oxygen species as important determinants of medullary flow, sodium excretion, and hypertension // *Am J Physiol Renal Physiol.* - 2015. - Vol. 308, № 3. - P. F179-197.
152. Cowley A. W. J., Mattson D. L., Lu S., Roman R. J. The renal medulla and hypertension // *Hypertension.* - 1995. - Vol. 25, № 4 Pt 2. - P. 663-673.
153. Cowley A. W. J., Mori T., Mattson D., Zou A. P. Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* - 2003. - Vol. 284, № 6. - P. R1355-1369.
154. Cowley A. W. J., Stoll M., Greene A. S., Kaldunski M. L., Roman R. J., Tonellato P. J., Schork N. J., Dumas P., Jacob H. J. Genetically defined risk of salt sensitivity in an intercross of Brown Norway and Dahl S rats // *Physiol Genomics.* - 2000. - Vol. 2, № 3. - P. 107-115.
155. Cowley A. W. J., Yang C., Zheleznova N. N., Staruschenko A., Kurth T., Rein L., Kumar V., Sadovnikov K., Dayton A., Hoffman M., et al. Evidence of the Importance of Nox4 in Production of Hypertension in Dahl Salt-Sensitive Rats // *Hypertension.* - 2016. - Vol. 67, № 2. - P. 440-450.
156. Cozier Y., Palmer J. R., Horton N. J., Fredman L., Wise L. A., Rosenberg L. Racial discrimination and the incidence of hypertension in US black women // *Ann Epidemiol.* - 2006. - Vol. 16, № 9. - P. 681-687.
157. Crespo K., Chauvet C., Blain M., Ménard A., Roy J., Deng A. Y. Normotension in Lewis and Dahl salt-resistant rats is governed by different genes // *J Hypertens.* - 2011. - Vol. 29, № 3. - P. 460-465.
158. Dahl L. K., Heine M., Tassinari L. Role of genetic factors in susceptibility to experimental hypertension due to chronic excess salt ingestion // *Nature.* - 1962. - Vol. 194. - P. 480-482.
159. Dampney R. A., Coleman M. J., Fontes M. A., Hirooka Y., Horiuchi J., Li Y. W., Polson J. W., Potts P. D., Tagawa T. Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* - 2002. - Vol. 29, № 4. - P. 261-268.

160. Danckwardt S., Hentze M. W., Kulozik A. E. 3' end mRNA processing: molecular mechanisms and implications for health and disease // *EMBO J.* - 2008. - Vol. 27, № 3. - P. 482-498.

161. Davern P. J., Nguyen-Huu T. P., La Greca L., Abdelkader A., Head G. A. Role of the sympathetic nervous system in Schlager genetically hypertensive mice // *Hypertension.* - 2009. - Vol. 54, № 4. - P. 852-859.

162. Davis H., Bardsley E. N., Paterson D. J. Transcriptional profiling of stellate ganglia from normotensive and spontaneously hypertensive rat strains // *Sci Data.* - 2018. - Vol. 5. - P. 180123.

163. de Andrade C. A., de Andrade G. M., De Paula P. M., De Luca L. A. J., Menani J. V. Involvement of central alpha1-adrenoceptors on renal responses to central moxonidine and alpha-methylnoradrenaline // *Eur J Pharmacol.* - 2009. - Vol. 607, № 1-3. - P. 60-67.

164. de Cavanagh E. M., Ferder L. F., Ferder M. D., Stella I. Y., Toblli J. E., Inserra F. Vascular structure and oxidative stress in salt-loaded spontaneously hypertensive rats: effects of losartan and atenolol // *Am J Hypertens.* - 2010. - Vol. 23, № 12. - P. 1318-1325.

165. De Champlain J., Van Ameringen M. R. Regulation of blood pressure by sympathetic nerve fibers and adrenal medulla in normotensive and hypertensive rats // *Circ Res.* - 1972. - Vol. 31, № 4. - P. 617-628.

166. De Ciuceis C., Rossini C., La Boria E., Porteri E., Petroboni B., Gavazzi A., Sarkar A., Rosei E. A., Rizzoni D. Immune mechanisms in hypertension // *High Blood Press Cardiovasc Prev.* - 2014. - Vol. 21, № 4. - P. 227-234.

167. de Lange I. M., Helbig K. L., Weckhuysen S., Møller R. S., Velinov M., Dolzhanskaya N., Marsh E., Helbig I., Devinsky O., Tang S., et al. De novo mutations of KIAA2022 in females cause intellectual disability and intractable epilepsy // *J Med Genet.* - 2016. - Vol. 53, № 12. - P. 850-858.

168. De Miguel C., Rudemiller N. P., Abais J. M., Mattson D. L. Inflammation and hypertension: new understandings and potential therapeutic targets // *Curr Hypertens Rep.* - 2015. - Vol. 17, № 1. - P. 507.

169. de Souza D. B., Silva D., Silva C. M. C., Sampaio F. J. B., Costa W. S., Cortez C. M. Effects of immobilization stress on kidneys of Wistar male rats: a morphometrical and stereological analysis // *Kidney Blood Press Res.* - 2011. - Vol. 34, № 6. - P. 424-429.
170. de Waart D. R., Paulusma C. C., Kunne C., Oude Elferink R. P. Multidrug resistance associated protein 2 mediates transport of prostaglandin E2 // *Liver Int.* - 2006. - Vol. 26, № 3. - P. 362-368.
171. de Wardener H. E. The hypothalamus and hypertension // *Physiol Rev.* - 2001. - Vol. 81, № 4. - P. 1599-1658.
172. Deng A. Y., Dene H., Rapp J. P. Mapping of a quantitative trait locus for blood pressure on rat chromosome 2 // *J Clin Invest.* - 1994. - Vol. 94, № 1. - P. 431-436.
173. Deng A. Y., Rapp J. P. Locus for the inducible, but not a constitutive, nitric oxide synthase cosegregates with blood pressure in the Dahl salt-sensitive rat // *J Clin Invest.* - 1995. - Vol. 95, № 5. - P. 2170-2177.
174. Deng Y., Kaufman S. Splenorenal reflex regulation of arterial pressure // *Hypertension.* - 2001. - Vol. 38, № 3. - P. 348-352.
175. Denoroy L., Sautel M., Schlager G., Sacquet J., Sassard J. Catecholamine concentrations in discrete brain nuclei and sympathetic tissues of genetically hypertensive mice // *Brain Res.* - 1985. - Vol. 340, № 1. - P. 148-150.
176. Desvergne B., Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism // *Endocr Rev.* - 1999. - Vol. 20, № 5. - P. 649-688.
177. Di Nicolantonio R., Kostka V., Kwitek A., Jacob H., Thomas W. G., Harrap S. B. Fine mapping of *Lvm1*: a quantitative trait locus controlling heart size independently of blood pressure // *Pulm Pharmacol Ther.* - 2006. - Vol. 19, № 1. - P. 70-73.
178. DiBona G. F. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* - 2002. - Vol. 11, № 2. - P. 197-200.
179. DiBona G. F. Sympathetic nervous system and hypertension // *Hypertension.* - 2013. - Vol. 61, № 3. - P. 556-560.

180. Doerge R. W. Mapping and analysis of quantitative trait loci in experimental populations // *Nat Rev Genet.* - 2002. - Vol. 3, № 1. - P. 43-52.
181. Dohanics J., Kovacs K. J., Folly G., Makara G. B. Long-term salt loading impairs pituitary responsiveness to ACTH secretagogues and stress in rats // *Peptides.* - 1990. - Vol. 11, № 1. - P. 59-63.
182. Dornas W. C., Silva M. E. Animal models for the study of arterial hypertension // *J Biosci.* - 2011. - Vol. 36, № 4. - P. 731-737.
183. Duong C., Charron S., Xiao C., Hamet P., Ménard A., Roy J., Deng A. Y. Distinct quantitative trait loci for kidney, cardiac, and aortic mass dissociated from and associated with blood pressure in Dahl congenic rats // *Mamm Genome.* - 2006. - Vol. 17, № 12. - P. 1147-1161.
184. Dupont J., Dupont J. C., Froment A., Milon H., Vincent M. Selection of three strains of rats with spontaneously different levels of blood pressure // *Biomedicine.* - 1973. - Vol. 19, № 1. - P. 36-41.
185. Egan B. M. Neurogenic mechanisms initiating essential hypertension // *Am J Hypertens.* - 1989. - Vol. 2, № 12 Pt 2. - P. 357S-362S.
186. Eklof A. C., Holtback U., Sundelof M., Chen S., Aperia A. Inhibition of COMT induces dopamine-dependent natriuresis and inhibition of proximal tubular Na⁺,K⁺-ATPase // *Kidney Int.* - 1997. - Vol. 52, № 3. - P. 742-747.
187. El Kebir D., Jozsef L., Pan W., Filep J. G. Myeloperoxidase delays neutrophil apoptosis through CD11b/CD18 integrins and prolongs inflammation // *Circ Res.* - 2008. - Vol. 103, № 4. - P. 352-359.
188. Engelmann G. L., Vitullo J. C., Gerrity R. G. Morphometric analysis of cardiac hypertrophy during development, maturation, and senescence in spontaneously hypertensive rats // *Circ Res.* - 1987. - Vol. 60, № 4. - P. 487-494.
189. Evans L. C., Livingstone D. E., Kenyon C. J., Jansen M. A., Dear J. W., Mullins J. J., Bailey M. A. A urine-concentrating defect in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 null mice // *Am J Physiol Renal Physiol.* - 2012. - Vol. 303, № 4. - P. F494-502.

190. Fang X. Soluble epoxide hydrolase: a novel target for the treatment of hypertension // *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* - 2006. - Vol. 1, № 1. - P. 67-72.

191. Faraci F. M., Heistad D. D., Mayhan W. G. Role of large arteries in regulation of blood flow to brain stem in cats // *J Physiol.* - 1987. - Vol. 387. - P. 115-123.

192. Fattakhov N. S., Vasilenko M. A., Skuratovskaia D. A., Kulikov D. I., Kirienkova E. V., Zatolokin P. A., Beletskaya M. A., L.S. L. The pathogenetic importance of C774T single nucleotide polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene in the development of metabolic syndrome // *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry.* - 2016. - Vol. 10, № 1. - P. 81-86.

193. Fava C., Montagnana M., Danese E., Almgren P., Hedblad B., Engstrom G., Berglund G., Minuz P., Melander O. Homozygosity for the EPHX2 K55R polymorphism increases the long-term risk of ischemic stroke in men: a study in Swedes // *Pharmacogenet Genomics.* - 2010. - Vol. 20, № 2. - P. 94-103.

194. Fedoseeva L. A., Antonov E. V., Klimov L. O., Dymshits G. M., Markel A. L. Function of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the ISIAH Rats with Stress-Sensitive Arterial Hypertension // Himura A. Sato T., Eds. *Renin-Angiotensin System: Physiology, Role in Disease and Health Implications.* - NY: Nova Science Publishers, 2013. Vol. - P. 1-44.

195. Fedoseeva L. A., Riazanova M. A., Antonov E. V., Dymshits G. M., Markel' A. L. Renin-angiotensin system gene expression in the kidney and in the heart in hypertensive ISIAH rats. [Article in Russian] // *Biomed Khim.* - 2011. - Vol. 57, № 4. - P. 410-419.

196. Feld L. G., Van Liew J. B., Galaske R. G., Boylan J. W. Selectivity of renal injury and proteinuria in the spontaneously hypertensive rat // *Kidney International.* - 1977. - Vol. 12, № 5. - P. 332-343.

197. Fernandez-Sola J., Borrissier-Pairo F., Antunez E., Tobias E. Myostatin and insulin-like growth factor-1 in hypertensive heart disease: a prospective study in human heart donors // *J Hypertens.* - 2015. - Vol. 33, № 4. - P. 851-858.

198. Fernandez D., Larrucea S., Nowakowski A., Pericacho M., Parrilla R., Ayuso M. S. Release of podocalyxin into the extracellular space. Role of metalloproteinases // *Biochim Biophys Acta*. - 2011. - Vol. 1813, № 8. - P. 1504-1510.
199. Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R., Giorico M. A., Oleggini M., Graziadei L., Pedrinelli R., Brandi L., Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension // *N Engl J Med*. - 1987. - Vol. 317, № 6. - P. 350-357.
200. Ferrari P. The role of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human hypertension // *Biochim Biophys Acta*. - 2010. - Vol. 1802, № 12. - P. 1178-1187.
201. Festing M. F. W. Inbred Strains // Baker HK L. J., Weisbroth SH, Ed. *The Laboratory Rat*. - New York: Academic Press, 1979. Vol. 1. - P. 55-72.
202. Festuccia W. T., Guerra-Sá R., Kawashita N. H., Garófalo M. A., Evangelista E. A., Rodrigues V., Kettelhut I. C., Migliorini R. H. Expression of glycerokinase in brown adipose tissue is stimulated by the sympathetic nervous system // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. - 2003. - Vol. 284, № 6. - P. R1536-1541.
203. Fisher J. P., Paton J. F. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension // *J Hum Hypertens*. - 2012. - Vol. 26, № 8. - P. 463-475.
204. Fishman G. I., Spray D. C., Leinwand L. A. Molecular characterization and functional expression of the human cardiac gap junction channel // *J Cell Biol*. - 1990. - Vol. 111, № 2. - P. 589-598.
205. Fitzsimmons P. J., Forough R., Lawrence M. E., Gantt D. S., Rajab M. H., Kim H., Weylie B., Spiekerman A. M., Dehmer G. J. Urinary levels of matrix metalloproteinase 9 and 2 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease // *Atherosclerosis*. - 2007. - Vol. 194, № 1. - P. 196-203.

206. Flaster H., Bernhagen J., Calandra T., Bucala R. The macrophage migration inhibitory factor-glucocorticoid dyad: regulation of inflammation and immunity // *Mol Endocrinol.* - 2007. - Vol. 21, № 6. - P. 1267-1280.

207. Fleidervish I. A., Libman L., Katz E., Gutnick M. J. Endogenous polyamines regulate cortical neuronal excitability by blocking voltage-gated Na⁺ channels // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 2008. - Vol. 105, № 48. - P. 18994-18999.

208. Fornage M., Hinojos C. A., Nurowska B. W., Boerwinkle E., Hammock B. D., Morisseau C. H., Doris P. A. Polymorphism in soluble epoxide hydrolase and blood pressure in spontaneously hypertensive rats // *Hypertension.* - 2002. - Vol. 40, № 4. - P. 485-490.

209. Foryst-Ludwig A., Hartge M., Clemenz M., Sprang C., Hess K., Marx N., Unger T., Kintscher U. PPAR γ activation attenuates T-lymphocyte-dependent inflammation of adipose tissue and development of insulin resistance in obese mice // *Cardiovasc Diabetol.* - 2010. - Vol. 9. - P. 64.

210. Francescone R. A., Scully S., Faibish M., Taylor S. L., Oh D., Moral L., Yan W., Bentley B., Shao R. Role of YKL-40 in the angiogenesis, radioresistance, and progression of glioblastoma // *J Biol Chem.* - 2011. - Vol. 286, № 17. - P. 15332-15343.

211. Frantz S. A., Kaiser M., Gardiner S. M., Gauguier D., Vincent M., Thompson J. R., Bennett T., Samani N. J. Successful isolation of a rat chromosome 1 blood pressure quantitative trait locus in reciprocal congenic strains // *Hypertension.* - 1998. - Vol. 32, № 4. - P. 639-646.

212. Frazer K. A., Murray S. S., Schork N. J., Topol E. J. Human genetic variation and its contribution to complex traits // *Nat Rev Genet.* - 2009. - Vol. 10, № 4. - P. 241-251.

213. Fredrikson M., Matthews K. A. Cardiovascular responses to behavioral stress and hypertension: a meta-analytic review // *Annals of Behavioral Medicine.* - 1990. - Vol. 12, № 1. - P. 30-39.

214. Freedman M. L., Monteiro A. N., Gayther S. A., Coetzee G. A., Risch A., Plass C., Casey G., De Biasi M., Carlson C., Duggan D., et al. Principles for the

post-GWAS functional characterization of cancer risk loci // *Nat Genet.* - 2011. - Vol. 43, № 6. - P. 513-518.

215. Frey S. K., Nagl B., Henze A., Raila J., Schlosser B., Berg T., Tepel M., Zidek W., Weickert M. O., Pfeiffer A. F., Schweigert F. J. Isoforms of retinol binding protein 4 (RBP4) are increased in chronic diseases of the kidney but not of the liver // *Lipids Health Dis.* - 2008. - Vol. 7. - P. 29.

216. Friese R. S., Mahboubi P., Mahapatra N. R., Mahata S. K., Schork N. J., Schmid-Schonbein G. W., O'Connor D. T. Common genetic mechanisms of blood pressure elevation in two independent rodent models of human essential hypertension // *Am J Hypertens.* - 2005. - Vol. 18, № 5 Pt 1. - P. 633-652.

217. Friese R. S., Schmid-Schonbein G. W., O'Connor D. T. Systematic polymorphism discovery after genome-wide identification of potential susceptibility loci in a hereditary rodent model of human hypertension // *Blood Press.* - 2011. - Vol. 20, № 4. - P. 222-231.

218. Fu M. L. Do immune system changes have a role in hypertension? // *J Hypertens.* - 1995. - Vol. 13, № 11. - P. 1259-1265.

219. Fujino T., Takei Y. A., Sone H., Ioka R. X., Kamataki A., Magoori K., Takahashi S., Sakai J., Yamamoto T. T. Molecular identification and characterization of two medium-chain acyl-CoA synthetases, MACS1 and the Sa gene product // *J Biol Chem.* - 2001. - Vol. 276, № 38. - P. 35961-35966.

220. Fujita H., Morii T., Fujishima H., Sato T., Shimizu T., Hosoba M., Tsukiyama K., Narita T., Takahashi T., Drucker D. J., et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential // *Kidney Int.* - 2014. - Vol. 85, № 3. - P. 579-589.

221. Fyhrquist F., Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited // *J Intern Med.* - 2008. - Vol. 264, № 3. - P. 224-236.

222. Galzerano D., Capogrosso C., Di Michele S., Galzerano A., Paparello P., Lama D., Gaudio C. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan // *Vasc Health Risk Manag.* - 2010. - Vol. 6. - P. 113-133.

223. Gao J. G., Shih A., Gruber R., Schmuth M., Simon M. GS2 as a retinol transacylase and as a catalytic dyad independent regulator of retinylester accretion // *Mol Genet Metab.* - 2009. - Vol. 96, № 4. - P. 253-260.
224. Garrett M. R., Dene H., Rapp J. P. Time-course genetic analysis of albuminuria in Dahl salt-sensitive rats on low-salt diet // *J Am Soc Nephrol.* - 2003. - Vol. 14, № 5. - P. 1175-1187.
225. Garrett M. R., Dene H., Walder R., Zhang Q. Y., Cicila G. T., Assadnia S., Deng A. Y., Rapp J. P. Genome scan and congenic strains for blood pressure QTL using Dahl salt-sensitive rats // *Genome Res.* - 1998. - Vol. 8, № 7. - P. 711-723.
226. Garrett M. R., Meng H., Rapp J. P., Joe B. Locating a blood pressure quantitative trait locus within 117 kb on the rat genome: substitution mapping and renal expression analysis // *Hypertension.* - 2005. - Vol. 45, № 3. - P. 451-459.
227. Garrett M. R., Rapp J. P. Two closely linked interactive blood pressure QTL on rat chromosome 5 defined using congenic Dahl rats // *Physiol Genomics.* - 2002. - Vol. 8, № 2. - P. 81-86.
228. Garrett M. R., Saad Y., Dene H., Rapp J. P. Blood pressure QTL that differentiate Dahl salt-sensitive and spontaneously hypertensive rats // *Physiol Genomics.* - 2000. - Vol. 3, № 1. - P. 33-38.
229. Garwitz E. T., Jones A. W. Aldosterone infusion into the rat and dose-dependent changes in blood pressure and arterial ionic transport // *Hypertension.* - 1982. - Vol. 4, № 3. - P. 374-381.
230. Gauguier D., Behmoaras J., Argoud K., Wilder S. P., Pradines C., Bihoreau M. T., Osborne-Pellegrin M., Jacob M. P. Chromosomal mapping of quantitative trait loci controlling elastin content in rat aorta // *Hypertension.* - 2005. - Vol. 45, № 3. - P. 460-466.
231. Gavras I., Gavras H. 'Volume-expanded' hypertension: the effect of fluid overload and the role of the sympathetic nervous system in salt-dependent hypertension. // *J Hypertens.* - 2012. - Vol. 30, № 4. - P. 655-659.

232. Georgieff M. K., Radmer W. J., Sowell A. L., Yeager P. R., Blaner W. S., Gunter E. W., Johnson D. E. The effect of glucocorticosteroids on serum, liver, and lung vitamin A and retinyl ester concentrations // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 1991. - Vol. 13, № 4. - P. 376-382.

233. Gibbs R. A., Weinstock G. M., Metzker M. L., Muzny D. M., Sodergren E. J., Scherer S., Scott G., Steffen D., Worley K. C., Burch P. E., et al., Consortium. R. G. S. P. Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution // *Nature.* - 2004. - Vol. 428, № 6982. - P. 493-521.

234. Gilibert S., Bataillard A., Nussberger J., Sassard J., Kwitek A. E. Implication of chromosome 13 on hypertension and associated disorders in Lyon hypertensive rats // *J Hypertens.* - 2009. - Vol. 27, № 6. - P. 1186-1193.

235. Ginzinger D. G. Gene quantification using real-time quantitative PCR: an emerging technology hits the mainstream // *Exp Hematol.* - 2002. - Vol. 30, № 6. - P. 503-512.

236. Goldblatt H., Lynch J., Hanzal R. F., Summerville W. W. Studies on experimental hypertension : I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia // *J Exp Med.* - 1934. - Vol. 59, № 3. - P. 347-379.

237. Golz S., Summer H., Geerts A., Bruggemeier U., Albrecht-Kupper B., Klein M., Steppan S., Ellinghaus P., D'Urso D., Seewald M., Milting H. LTBP2 as a biomarker and diagnostic target // *US 8088584 B2.* - 2012.

238. Gomes-Giacoia E., Miyake M., Goodison S., Rosser C. J. Targeting plasminogen activator inhibitor-1 inhibits angiogenesis and tumor growth in a human cancer xenograft model // *Mol Cancer Ther.* - 2013. - Vol. 12, № 12. - P. 2697-2708.

239. Gomez-Sanchez E. P., Ahmad N., Romero D. G., Gomez-Sanchez C. E. Is aldosterone synthesized within the rat brain? // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* - 2005. - Vol. 288, № 2. - P. E342-346.

240. Gomez-Sanchez E. P., Gomez-Sanchez C. M., Plonczynski M., Gomez-Sanchez C. Aldosterone synthesis in the brain contributes to Dahl salt-sensitive rat hypertension // *Exp Physiol.* - 2010. - Vol. 95, № 1. - P. 120-130.

241. Gooch J. L., Barnes J. L., Garcia S., Abboud H. E. Calcineurin is activated in diabetes and is required for glomerular hypertrophy and ECM accumulation // *Am J Physiol Renal Physiol.* - 2003. - Vol. 284, № 1. - P. F144-154.

242. Goudet C., Magnaghi V., Landry M., Nagy F., Gereau R. W. t., Pin J. P. Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain // *Brain Res Rev.* - 2009. - Vol. 60, № 1. - P. 43-56.

243. Grabowski K., Koplín G., Aliu B., Schulte L., Schulz A., Kreutz R. Mapping and confirmation of a major left ventricular mass QTL on rat chromosome 1 by contrasting SHRSP and F344 rats // *Physiol Genomics.* - 2013. - Vol. 45, № 18. - P. 827-833.

244. Grassi D., Necozione S., Lippi C., Croce G., Valeri L., Pasqualetti P., Desideri G., Blumberg J. B., Ferri C. Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensives // *Hypertension.* - 2005. - Vol. 46, № 2. - P. 398-405.

245. Grassi G. Counteracting the sympathetic nervous system in essential hypertension // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* - 2004. - Vol. 13, № 5. - P. 513-519.

246. Grayson T. H., Ohms S. J., Brackenbury T. D., Meaney K. R., Peng K., Pittelkow Y. E., Wilson S. R., Sandow S. L., Hill C. E. Vascular microarray profiling in two models of hypertension identifies caveolin-1, Rgs2 and Rgs5 as antihypertensive targets // *BMC Genomics.* - 2007. - Vol. 8. - P. 404.

247. Greenbaum L., Smith R. C., Rigbi A., Strous R., Teltsh O., Kanyas K., Korner M., Lancet D., Ben-Asher E., Lerer B. Further evidence for association of the RGS2 gene with antipsychotic-induced parkinsonism: protective role of a functional polymorphism in the 3'-untranslated region // *Pharmacogenomics J.* - 2009. - Vol. 9, № 2. - P. 103-110.

248. Grisk O., Steinbach A. C., Ciecholewski S., Schluter T., Klötting I., Schmidt H., Dazert E., Schaeffeler E., Steil L., Gauer S., et al. Multidrug resistance-

related protein 2 genotype of the donor affects kidney graft function // *Pharmacogenet Genomics*. - 2009. - Vol. 19, № 4. - P. 276-288.

249. Gschwendtner A., Ripke S., Freilinger T., Lichtner P., Muller-Myhsok B., Wichmann H. E., Meitinger T., Dichgans M. Genetic variation in soluble epoxide hydrolase (EPHX2) is associated with an increased risk of ischemic stroke in white Europeans // *Stroke*. - 2008. - Vol. 39, № 5. - P. 1593-1596.

250. Gu L., Dene H., Deng A. Y., Hoebee B., Bihoreau M. T., James M., Rapp J. P. Genetic mapping of two blood pressure quantitative trait loci on rat chromosome 1. // *J Clin Invest*. - 1996. - Vol. 97, № 3. - P. 777-788.

251. Guerineau N. C., Desarmenien M. G. Developmental and stress-induced remodeling of cell-cell communication in the adrenal medullary tissue // *Cell Mol Neurobiol*. - 2010. - Vol. 30, № 8. - P. 1425-1431.

252. Guillon G., Grazzini E., Andrez M., Breton C., Trueba M., Serradeil-LeGal C., Boccara G., Derick S., Chouinard L., Gallo-Payet N. Vasopressin : a potent autocrine/paracrine regulator of mammal adrenal functions // *Endocr Res*. - 1998. - Vol. 24, № 3-4. - P. 703-710.

253. Gupta V., Galante A., Soteropoulos P., Guo S., Wagner B. J. Global gene profiling reveals novel glucocorticoid induced changes in gene expression of human lens epithelial cells // *Mol Vis*. - 2005. - Vol. 11. - P. 1018-1040.

254. Guryev V., Cuppen E. Next-generation sequencing approaches in genetic rodent model systems to study functional effects of human genetic variation // *FEBS Lett*. - 2009. - Vol. 583, № 11. - P. 1668-1673.

255. Guyenet P. G. The sympathetic control of blood pressure // *Nat Rev Neurosci*. - 2006. - Vol. 7, № 5. - P. 335-346.

256. Guyton A. C. Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models // *Am J Physiol*. - 1990a. - Vol. 259, № 5 Pt 2. - P. R865-877.

257. Guyton A. C. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control-its infinite gain! // *Hypertension*. - 1990b. - Vol. 16, № 6. - P. 725-730.

258. Haefliger J. A., Meda P. Chronic hypertension alters the expression of Cx43 in cardiovascular muscle cells // *Braz J Med Biol Res.* - 2000. - Vol. 33, № 4. - P. 431-438.

259. Hall J. E. Louis K. Dahl Memorial Lecture. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity // *Hypertension.* - 1994. - Vol. 23, № 3. - P. 381-394.

260. Hall J. E. The kidney, hypertension, and obesity // *Hypertension.* - 2003. - Vol. 41, № 3 Pt 2. - P. 625-633.

261. Hamet P., Pausova Z., Adarichev V., Adaricheva K., Tremblay J. Hypertension: genes and environment // *J Hypertens.* - 1998. - Vol. 16, № 4. - P. 397-418.

262. Hamet P., Richard L., Dam T. V., Teiger E., Orlov S. N., Gaboury L., Gossard F., Tremblay J. Apoptosis in target organs of hypertension // *Hypertension.* - 1995. - Vol. 26, № 4. - P. 642-648.

263. Hamza S. M., Kaufman S. Splenorenal reflex modulates renal blood flow in the rat // *J Physiol.* - 2004. - Vol. 558(Pt 1). - P. 277-282.

264. Hamza S. M., Kaufman S. Role of spleen in integrated control of splanchnic vascular tone: physiology and pathophysiology // *Can J Physiol Pharmacol.* - 2009. - Vol. 87, № 1. - P. 1-7.

265. Han Y. J., Ma S. F., Wade M. S., Flores C., Garcia J. G. An intronic MYLK variant associated with inflammatory lung disease regulates promoter activity of the smooth muscle myosin light chain kinase isoform // *J Mol Med (Berl).* - 2012. - Vol. 90, № 3. - P. 299-308.

266. Harada K., Matsuoka H., Fujihara H., Ueta Y., Yanagawa Y., Inoue M. GABA Signaling and Neuroactive Steroids in Adrenal Medullary Chromaffin Cells // *Front Cell Neurosci.* - 2016. - Vol. 10. - P. 100.

267. Harrap S. B., Louis W. J., Doyle A. E. Failure of psychosocial stress to induce chronic hypertension in the rat // *J Hypertens.* - 1984. - Vol. 2, № 6. - P. 653-662.

268. Harris E. L., Phelan E. L., Thompson C. M., Millar J. A., Grigor M. R. Heart mass and blood pressure have separate genetic determinants in the New Zealand genetically hypertensive (GH) rat // *J Hypertens.* - 1995. - Vol. 13, № 4. - P. 397-404.

269. Harrison D. G., Guzik T. J., Lob H. E., Madhur M. S., Marvar P. J., Thabet S. R., Vinh A., Weyand C. M. Inflammation, immunity, and hypertension // *Hypertension.* - 2011. - Vol. 57, № 2. - P. 132-140.

270. Harrison D. G., Vinh A., Lob H., Madhur M. S. Role of the adaptive immune system in hypertension // *Curr Opin Pharmacol.* - 2010. - Vol. 10, № 2. - P. 203-207.

271. Havlik R. J., Garrison R. J., Feinleib M., Kannel W. B., Castelli W. P., McNamara P. M. Blood pressure aggregation in families // *Am J Epidemiol.* - 1979. - Vol. 110, № 3. - P. 304-312.

272. Hayes J. D., Flanagan J. U., Jowsey I. R. Glutathione transferases // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* - 2005. - Vol. 45. - P. 51-88.

273. Hegardt C., Andersson G., Oredsson S. M. Different roles of spermine in glucocorticoid- and Fas-induced apoptosis // *Exp Cell Res.* - 2001. - Vol. 266, № 2. - P. 333-341.

274. Helkamaa T., Mannisto P. T., Rauhala P., Cheng Z. J., Finckenberg P., Huotari M., Gogos J. A., Karayiorgou M., Mervaala E. M. Resistance to salt-induced hypertension in catechol-O-methyltransferase-gene-disrupted mice // *J Hypertens.* - 2003. - Vol. 21, № 12. - P. 2365-2374.

275. Heller J., Hellerova S., Dobesova Z., Kunes J., Zicha J. The Prague Hypertensive Rat: a new model of genetic hypertension // *Clin Exp Hypertens.* - 1993. - Vol. 15, № 5. - P. 807-818.

276. Henning E. C., Warach S., Spatz M. Hypertension-induced vascular remodeling contributes to reduced cerebral perfusion and the development of spontaneous stroke in aged SHRSP rats // *J Cereb Blood Flow Metab.* - 2010. - Vol. 30, № 4. - P. 827-836.

277. Henry J. P. The induction of acute and chronic cardiovascular disease in animals by psychosocial stimulation // *Int J Psychiatry Med.* - 1975. - Vol. 6, № 1-2. - P. 147-158.

278. Henry J. P., Liu Y. Y., Nadra W. E., Qian C. G., Mormede P., Lemaire V., Ely D., Hendley E. D. Psychosocial stress can induce chronic hypertension in normotensive strains of rats // *Hypertension.* - 1993. - Vol. 21, № 5. - P. 714-723.

279. Henry J. P., Stephens P. M., Santisteban G. A. A model of psychosocial hypertension showing reversibility and progression of cardiovascular complications // *Circ Res.* - 1975. - Vol. 36, № 1. - P. 156-164.

280. Hercule H. C., Schunck W. H., Gross V., Seringer J., Leung F. P., Weldon S. M., da Costa Goncalves A. C., Huang Y., Luft F. C., Gollasch M. Interaction between P450 eicosanoids and nitric oxide in the control of arterial tone in mice // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2009. - Vol. 29, № 1. - P. 54-60.

281. Hermansson M., Hänninen S., Hokynar K., Somerharju P. The PNPLA-family phospholipases involved in glycerophospholipid homeostasis of HeLa cells // *Biochim Biophys Acta.* - 2016. - Vol. 1861, № 9 Pt A. - P. 1058-1065.

282. Hermsen R., de Ligt J., Spee W., Blokzijl F., Schafer S., Adami E., Boymans S., Flink S., van Boxtel R., van der Weide R. H., et al. Genomic landscape of rat strain and substrain variation // *BMC Genomics.* - 2015. - Vol. 16. - P. 357.

283. Herrera V. L., Tsikoudakis A., Ponce L. R., Matsubara Y., Ruiz-Opazo N. Sex-specific QTLs and interacting loci underlie salt-sensitive hypertension and target organ complications in Dahl S/jrHS hypertensive rats // *Physiol Genomics.* - 2006. - Vol. 26, № 3. - P. 172-179.

284. Hirooka Y. Role of reactive oxygen species in brainstem in neural mechanisms of hypertension // *Auton Neurosci.* - 2008. - Vol. 142, № 1-2. - P. 20-24.

285. Hirschhorn J. N. Genetic approaches to studying common diseases and complex traits // *Pediatr Res.* - 2005. - Vol. 57, № 5 Pt 2. - P. 74R-77R.

286. Hodúlová M., Šedová L., Křenová D., Liška F., Krupková M., Kazdová L., Tremblay J., Hamet P., Křen V., Šeda O. Genomic determinants of triglyceride

and cholesterol distribution into lipoprotein fractions in the rat // PLoS One. - 2014. - Vol. 9, № 10. - P. e109983.

287. Hoffman P., Tabakoff B. Gene expression in animals with different acute responses to ethanol // Addict Biol. - 2005. - Vol. 10, № 1. - P. 63-69.

288. Hoffmann D., Bijol V., Krishnamoorthy A., Gonzalez V. R., Frenzl G., Zhang Q., Goering P. L., Brown R. P., Waikar S. S., Vaidya V. S. Fibrinogen excretion in the urine and immunoreactivity in the kidney serves as a translational biomarker for acute kidney injury // Am J Pathol. - 2012. - Vol. 181, № 3. - P. 818-828.

289. Holzinger D., Jorns C., Stertz S., Boisson-Dupuis S., Thimme R., Weidmann M., Casanova J. L., Haller O., Kochs G. Induction of MxA gene expression by influenza A virus requires type I or type III interferon signaling // J Virol. - 2007. - Vol. 81, № 14. - P. 7776-7785.

290. Honetschlagerova Z., Huskova Z., Vanourkova Z., Sporkova A., Kramer H. J., Hwang S. H., Tsai H. J., Hammock B. D., Imig J. D., Cervenka L., Kopkan L. Renal mechanisms contributing to the antihypertensive action of soluble epoxide hydrolase inhibition in Ren-2 transgenic rats with inducible hypertension. // J Physiol. - 2011. - Vol. 589 (Pt 1). - P. 207-219.

291. Hong M. J., Lee S. Y., Choi J. E., Kang H. G., Do S. K., Lee J. H., Yoo S. S., Lee E. B., Seok Y., Cho S., et al. Intronic variant of EGFR is associated with GBAS expression and survival outcome of early-stage non-small cell lung cancer // Thorac Cancer. - 2018. - Vol. 9, № 8. - P. 916-923.

292. Horowitz M. B. Brainstem compression as a cause of neurogenic hypertension // Curr Hypertens Rep. - 1999. - Vol. 1, № 3. - P. 264-267.

293. Hu M. C., Chiang E. F., Tong S. K., Lai W., Hsu N. C., Wang L. C., Chung B. C. Regulation of steroidogenesis in transgenic mice and zebrafish // Mol Cell Endocrinol. - 2001. - Vol. 171, № 1-2. - P. 9-14.

294. Huang D. W., Sherman B. T., Lempicki R. A. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists // Nucleic Acids Res. - 2009a. - Vol. 37, № 1. - P. 1-13.

295. Huang D. W., Sherman B. T., Lempicki R. A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources // *Nat Protoc.* - 2009b. - Vol. 4, № 1. - P. 44-57.
296. Huang H., Morisseau C., Wang J., Yang T., Falck J. R., Hammock B. D., Wang M. H. Increasing or stabilizing renal epoxyeicosatrienoic acid production attenuates abnormal renal function and hypertension in obese rats // *Am J Physiol Renal Physiol.* - 2007. - Vol. 293, № 1. - P. F342-349.
297. Huang P. L. Endothelial nitric oxide synthase and endothelial dysfunction // *Curr Hypertens Rep.* - 2003. - Vol. 5, № 6. - P. 473-480.
298. Hubner N., Yagil C., Yagil Y. Novel integrative approaches to the identification of candidate genes in hypertension // *Hypertension.* - 2006. - Vol. 47, № 1. - P. 1-5.
299. Hunter R. W., Ivy J. R., Bailey M. A. Glucocorticoids and renal Na⁺ transport: implications for hypertension and salt sensitivity // *J Physiol.* - 2014. - Vol. 592, № 8. - P. 1731-1744.
300. Huq A. H., Lovell R. S., Ou C. N., Beaudet A. L., Craigen W. J. X-linked glycerol kinase deficiency in the mouse leads to growth retardation, altered fat metabolism, autonomous glucocorticoid secretion and neonatal death // *Hum Mol Genet.* - 1997. - Vol. 6, № 11. - P. 1803-1809.
301. Huttunen H. J., Kuja-Panula J., Sorci G., Agneletti A. L., Donato R., Rauvala H. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphoterin and S100 proteins through receptor for advanced glycation end products (RAGE) activation // *J Biol Chem.* - 2000. - Vol. 275, № 51. - P. 40096-40105.
302. Hye Khan M. A., Sattar M. A., Abdullah N. A., Johns E. J. Influence of combined hypertension and renal failure on functional alpha(1)-adrenoceptor subtypes in the rat kidney // *Br J Pharmacol.* - 2008. - Vol. 153, № 6. - P. 1232-1241.
303. Ikeda K., Nara Y., Matumoto C., Mashimo T., Tamada T., Sawamura M., Nabika T., Yamori Y. The region responsible for stroke on chromosome 4 in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat // *Biochem Biophys Res Commun.* - 1996. - Vol. 229, № 2. - P. 658-662.

304. Iliff J. J., Close L. N., Selden N. R., Alkayed N. J. A novel role for P450 eicosanoids in the neurogenic control of cerebral blood flow in the rat. // *Exp Physiol.* - 2007. - Vol. 92, № 4. - P. 653-658.

305. Imig J. D. Epoxide hydrolase and epoxygenase metabolites as therapeutic targets for renal diseases // *Am J Physiol Renal Physiol.* - 2005. - Vol. 289, № 3. - P. F496-503.

306. Imig J. D., Zhao X., Capdevila J. H., Morisseau C., Hammock B. D. Soluble epoxide hydrolase inhibition lowers arterial blood pressure in angiotensin II hypertension // *Hypertension.* - 2002. - Vol. 39, № (2 Pt 2). - P. 690-694.

307. Incollingo Rodriguez A. C., Epel E. S., White M. L., Standen E. C., Seckl J. R., Tomiyama A. J. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: A systematic review // *Psychoneuroendocrinology.* - 2015. - Vol. 62. - P. 301-318.

308. Innes B. A., McLaughlin M. G., Kapuscinski M. K., Jacob H. J., Harrap S. B. Independent genetic susceptibility to cardiac hypertrophy in inherited hypertension // *Hypertension.* - 1998. - Vol. 31, № 3. - P. 741-746.

309. Inomata H., Watanabe T., Iizuka Y., Liang Y. Q., Mashimo T., Nabika T., Ikeda K., Yanai K., Gotoda T., Yamori Y., et al. Identification of quantitative trait loci for cardiac hypertrophy in two different strains of the spontaneously hypertensive rat // *Hypertens Res.* - 2005. - Vol. 28, № 3. - P. 273-281.

310. Ishikawa N., Harada Y., Maruyama R., Masuda J., Nabika T. Genetic effects of blood pressure quantitative trait loci on hypertension-related organ damage: evaluation using multiple congenic strains // *Hypertens Res.* - 2008. - Vol. 31, № 9. - P. 1773-1779.

311. Iturriaga R., Del Rio R., Idiaquez J., Somers V. K. Carotid body chemoreceptors, sympathetic neural activation, and cardiometabolic disease // *Biol Res.* - 2016. - Vol. 49. - P. 13.

312. Ivy J. R., Bailey M. A. Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure // *J Physiol.* - 2014. - Vol. 592, № 18. - P. 3955-3967.

313. Iwai N., Inagami T. Identification of a candidate gene responsible for the high blood pressure of spontaneously hypertensive rats // *J Hypertens.* - 1992. - Vol. 10, № 10. - P. 1155-1157.

314. Iwai N., Yasui N., Naraba H., Tago N., Yamawaki H., Sumiya H. Klk1 as one of the genes contributing to hypertension in Dahl salt-sensitive rat // *Hypertension.* - 2005. - Vol. 45, № 5. - P. 947-953.

315. Jackson S., Hodgkinson S., Estivariz F. E., Lowry P. J. IGF1 and 2 in two models of adrenal growth // *J Steroid Biochem Mol Biol.* - 1991. - Vol. 40, № 1-3. - P. 399-404.

316. Jacob H. J. The rat: a model used in biomedical research // *Methods Mol Biol.* - 2010. - Vol. 597. - P. 1-11.

317. Jacob H. J., Kwitek A. E. Rat genetics: attaching physiology and pharmacology to the genome // *Nat Rev Genet.* - 2002. - Vol. 3, № 1. - P. 33-42.

318. Jacob H. J., Lindpaintner K., Lincoln S. E., Kusumi K., Bunker R. K., Mao Y. P., Ganten D., Dzau V. J., Lander E. S. Genetic mapping of a gene causing hypertension in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat // *Cell.* - 1991. - Vol. 67, № 1. - P. 213-224.

319. Jaffa A. A., Durazo-Arvizu R., Zheng D., Lackland D. T., Srikanth S., Garvey W. T., Schmaier A. H., Group D. E. S. Plasma prekallikrein: a risk marker for hypertension and nephropathy in type 1 diabetes // *Diabetes.* - 2003. - Vol. 52, № 5. - P. 1215-1221.

320. James M. R., Lindpaintner K. Why map the rat? // *Trends Genet.* - 1997. - Vol. 13, № 5. - P. 171-173.

321. Jan Danser A. H., Batenburg W. W., van Esch J. H. Prorenin and the (pro)renin receptor--an update // *Nephrol Dial Transplant.* - 2007. - Vol. 22, № 5. - P. 1288-1292.

322. Jansen R. C., Nap J. P. Genetical genomics: the added value from segregation // *Trends Genet.* - 2001. - Vol. 17, № 7. - P. 388-391.

323. Jazwinska E. C. Exploiting human genetic variation in drug discovery and development // *Drug Discov Today.* - 2001. - Vol. 6, № 4. - P. 198-205.

324. Jeffs B., Clark J. S., Anderson N. H., Gratton J., Brosnan M. J., Gauguier D., Reid J. L., Macrae I. M., Dominiczak A. F. Sensitivity to cerebral ischaemic insult in a rat model of stroke is determined by a single genetic locus // *Nat Genet.* - 1997. - Vol. 16, № 4. - P. 364-367.

325. Jessop D. S., Dallman M. F., Fleming D., Lightman S. L. Resistance to glucocorticoid feedback in obesity // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2001. - Vol. 86, № 9. - P. 4109-4114.

326. Jezova D., Kristova V., Slamova J., Mlynarik M., Pirnik Z., Kiss A., Kriska M. Stress-induced rise in endothelaemia, von Willebrand factor and hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activation is reduced by pretreatment with pentoxifylline // *J Physiol Pharmacol.* - 2003. - Vol. 54, № 3. - P. 329-338.

327. Jiang J., Stec D. E., Drummond H., Simon J. S., Koike G., Jacob H. J., Roman R. J. Transfer of a salt-resistant renin allele raises blood pressure in Dahl salt-sensitive rats // *Hypertension.* - 1997. - Vol. 29, № 2. - P. 619-627.

328. Jiang Z. M., Wu X. J., Liu Y., Du X. H., Shen S. J., Xu L. Y., Sun W. X. Changes of gene expression profiles across different phases of vascular calcification in rats // *Genet Mol Res.* - 2013. - Vol. 12, № 4. - P. 5945-5957.

329. Joe B., Garrett M. R., Dene H., Rapp J. P. Substitution mapping of a blood pressure quantitative trait locus to a 2.73 Mb region on rat chromosome 1. // *J Hypertens.* - 2003. - Vol. 21, № 11. - P. 2077-2084.

330. Joe B., Letwin N. E., Garrett M. R., Dhindaw S., Frank B., Sultana R., Verratti K., Rapp J. P., Lee N. H. Transcriptional profiling with a blood pressure QTL interval-specific oligonucleotide array // *Physiol Genomics.* - 2005. - Vol. 23, № 3. - P. 318-326.

331. Johns E. J. The neural regulation of the kidney in hypertension and renal failure // *Exp Physiol.* - 2014. - Vol. 99, № 2. - P. 289-294.

332. Johns E. J., Kopp U. C., DiBona G. F. Neural control of renal function // *Compr Physiol.* - 2011. - Vol. 1, № 2. - P. 731-767.

333. Johnson M. D., He L., Herman D., Wakimoto H., Wallace C. A., Zidek V., Mlejnek P., Musilova A., Simakova M., Vorlicek J., et al. Dissection of

chromosome 18 blood pressure and salt-sensitivity quantitative trait loci in the spontaneously hypertensive rat // *Hypertension*. - 2009. - Vol. 54, № 3. - P. 639-645.

334. Jones D. R., Dowd D. A. Development of elevated blood pressure in young genetically hypertensive rats // *Life Sci*. - 1970. - Vol. 9, № 5. - P. 247-250.

335. Judy W. V., Farrell S. K. Arterial baroreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in the spontaneously hypertensive rat // *Hypertension*. - 1979. - Vol. 1, № 6. - P. 605-614.

336. Julius S. The defense reaction: a common denominator of coronary risk and blood pressure in neurogenic hypertension? // *Clin Exp Hypertens*. - 1995. - Vol. 17, № 1-2. - P. 375-386.

337. Jung G. S., Kim M. K., Jung Y. A., Kim H. S., Park I. S., Min B. H., Lee K. U., Kim J. G., Park K. G., Lee I. K. Clusterin attenuates the development of renal fibrosis // *J Am Soc Nephrol*. - 2012. - Vol. 23, № 1. - P. 73-85.

338. Jung O., Brandes R. P., Kim I. H., Schweda F., Schmidt R., Hammock B. D., Busse R., Fleming I. Soluble epoxide hydrolase is a main effector of angiotensin II-induced hypertension. // *Hypertension*. - 2005. - Vol. 45, № 4. - P. 759-765.

339. Kalsotra A., Cui X., Anak S., Hinojos C. A., Doris P. A., Strobel H. W. Renal localization, expression, and developmental regulation of P450 4F cytochromes in three substrains of spontaneously hypertensive rats // *Biochem Biophys Res Commun*. - 2005. - Vol. 338, № 1. - P. 423-431.

340. Kandel E. R., Schwartz J. H., Jessell T. M., Siegelbaum S. A., Hudspeth A. J. The Modulatory Functions of the Brain Stem // Kandel E. R., Schwartz J. H., Jessell T. M., Siegelbaum S. A., Hudspeth A. J. Mack S., Eds. *Principles of Neural Science*. - New York: McGraw-Hill, 2012. Vol. - P. 1709.

341. Karlsten F. M., Andersen C. B., Leyssac P. P., Holstein-Rathlou N.-H. Dynamic autoregulation and renal injury in Dahl rats // *Hypertension*. - 1997. - Vol. 30. - P. 975-983.

342. Kato N., Hyne G., Bihoreau M. T., Gauguier D., Lathrop G. M., Rapp J. P. Complete genome searches for quantitative trait loci controlling blood pressure

and related traits in four segregating populations derived from Dahl hypertensive rats // *Mamm Genome*. - 1999. - Vol. 10, № 3. - P. 259-265.

343. Kaufman S., Andrew P., Sultanian R., Deng Y. Adrenomedullin increases fluid extravasation from the splenic circulation of the rat // *J Physiol*. - 2001. - Vol. 534 (Pt. 2). - P. 527-533.

344. Kearney P. M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P. K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet*. - 2005. - Vol. 365, № 9455. - P. 217-223.

345. Kehne J. H. The CRF1 receptor, a novel target for the treatment of depression, anxiety, and stress-related disorders // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. - 2007. - Vol. 6, № 3. - P. 163-182.

346. Keller-Wood M. E. D., M.F. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion // *Endocr Rev*. - 1984. - Vol. 5, № 1. - P. 1-24.

347. Kendzierski C. M., Cowley A. W. J., Greene A. S., Salgado H. C., Jacob H. J., Tonellato P. J. Mapping baroreceptor function to genome: a mathematical modeling approach // *Genetics*. - 2002. - Vol. 160, № 4. - P. 1687-1695.

348. Kennedy B. C., Dimova J. G., Dakozi S., Yuan L. L., Gewirtz J. C., Tran P. V. Deletion of novel protein TMEM35 alters stress-related functions and impairs long-term memory in mice. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. - 2016. - Vol. 311, № 1. - P. R166-178.

349. Khan A. H., Sattar M. A., Abdullah N. A., Johns E. J. Influence of cisplatin-induced renal failure on the alpha(1)-adrenoceptor subtype causing vasoconstriction in the kidney of the rat. // *Eur J Pharmacol*. - 2007. - Vol. 569, № 1-2. - P. 110-118.

350. Kim D., Pertea G., Trapnell C., Pimentel H., Kelley R., Salzberg S. L. TopHat2: accurate alignment of transcriptomes in the presence of insertions, deletions and gene fusions // *Genome Biol*. - 2013. - Vol. 14, № 4. - P. R36.

351. Kim M. J., Turner C. M., Hewitt R., Smith J., Bhangal G., Pusey C. D., Unwin R. J., Tam F. W. Exaggerated renal fibrosis in P2X4 receptor-deficient mice

following unilateral ureteric obstruction // *Nephrol Dial Transplant.* - 2014. - Vol. 29, № 7. - P. 1350-1361.

352. Kim T. S., Heinlein C., Hackman R. C., Nelson P. S. Phenotypic analysis of mice lacking the *Tmprss2*-encoded protease // *Mol Cell Biol.* - 2006. - Vol. 26, № 3. - P. 965-975.

353. King M. C., Raposo G., Lemmon M. A. Inhibition of nuclear import and cell-cycle progression by mutated forms of the dynamin-like GTPase MxB // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 2004. - Vol. 101, № 24. - P. 8957-8962.

354. Kinsman B. J., Nation H. N., Stocker S. D. Hypothalamic Signaling in Body Fluid Homeostasis and Hypertension // *Curr Hypertens Rep.* - 2017. - Vol. 19, № 6. - P. 50.

355. Kitaya K., Yasuo T., Yamaguchi T., Fushiki S., Honjo H. Genes regulated by interferon-gamma in human uterine microvascular endothelial cells // *Int J Mol Med.* - 2007. - Vol. 20, № 5. - P. 689-697.

356. Kitiyakara C., Chabrashvili T., Chen Y., Blau J., Karber A., Aslam S., Welch W. J., Wilcox C. S. Salt intake, oxidative stress, and renal expression of NADPH oxidase and superoxide dismutase // *J Am Soc Nephrol.* - 2003. - Vol. 14, № 11. - P. 2775-2782.

357. Klimov L. O., Fedoseeva L. A., Ryazanova M. A., Dymshits G. M., Markel A. L. Expression of renin-angiotensin system genes in brain structures of ISIAH rats with stress-induced arterial hypertension // *Bull Exp Biol Med.* - 2013. - Vol. 154, № 3. - P. 357-360.

358. Kloting I., Kovacs P., Van den Brandt J. Sex-specific and sex-independent quantitative trait loci for facets of the metabolic syndrome in WOKW rats // *Biochem Biophys Res Commun.* - 2001. - Vol. 284, № 1. - P. 150-156.

359. Knauf C., Rieusset J., Foretz M., Cani P. D., Uldry M., Hosokawa M., Martinez E., Bringart M., Waget A., Kersten S., et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-null mice have increased white adipose tissue glucose utilization, GLUT4, and fat mass: Role in liver and brain // *Endocrinology.* - 2006. - Vol. 147, № 9. - P. 4067-4078.

360. Koerner I. P., Jacks R., DeBarber A. E., Koop D., Mao P., Grant D. F., Alkayed N. J. Polymorphisms in the human soluble epoxide hydrolase gene EPHX2 linked to neuronal survival after ischemic injury // *J Neurosci.* - 2007. - Vol. 27, № 17. - P. 4642-4649.

361. Koh-Tan H. H., Dashti M., Wang T., Beattie W., McClure J., Young B., Dominiczak A. F., McBride M. W., Graham D. Dissecting the genetic components of a quantitative trait locus for blood pressure and renal pathology on rat chromosome 3 // *J Hypertens.* - 2017. - Vol. 35, № 2. - P. 319-329.

362. Konishi Y., Koosaka Y., Maruyama R., Imanishi K., Kasahara K., Matsuda A., Akiduki S., Hishida Y., Kurata Y., Shibamoto T., et al. L-Ornithine intake affects sympathetic nerve outflows and reduces body weight and food intake in rats // *Brain Res Bull.* - 2015. - Vol. 111. - P. 48-52.

363. Korkut S., Baştuğ O., Raygada M., Hatipoğlu N., Kurtoğlu S., Kendirci M., Lyssikatos C., Stratakis C. A. Complex Glycerol Kinase Deficiency and Adrenocortical Insufficiency in Two Neonates // *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* - 2016. - Vol. 8, № 4. - P. 468-471.

364. Kortenoeven M. L., Fenton R. A. Renal aquaporins and water balance disorders // *Biochim Biophys Acta.* - 2014. - Vol. 1840, № 5. - P. 1533-1549.

365. Kose H., Moralejo D. H., Ogino T., Mizuno A., Yamada T., Matsumoto K. Examination of OLETF-derived non-insulin-dependent diabetes mellitus QTL by construction of a series of congenic rats // *Mamm Genome.* - 2002 -Vol. 13, № 10. - P. 558-562.

366. Kose H., Sado Y., Yamada T., Matsumoto K. Genetic mapping found major QTLs for antibody-induced glomerulonephritis in WKY rats // *Exp Anim.* - 2009. - Vol. 58, № 2. - P. 193-198.

367. Kovacs P., van den Brandt J., Kloting I. Effects of quantitative trait loci for lipid phenotypes in the rat are influenced by age. // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* - 1998. - Vol. 25, № 12. - P. 1004-1007.

368. Kovacs P., Voigt B., Kloting I. Novel quantitative trait loci for blood pressure and related traits on rat chromosomes 1, 10, and 18 // *Biochem Biophys Res Commun.* - 1997. - Vol. 235, № 2. - P. 343-348.

369. Kreisberg J. I., Karnovsky M. J. Focal glomerular sclerosis in the fawn-hooded rat // *Am J Pathol.* - 1978. - Vol. 92, № 3. - P. 637-652.

370. Kuijpers M. H., Gruys E. Spontaneous hypertension and hypertensive renal disease in the fawn-hooded rat // *Br J Exp Pathol.* - 1984. - Vol. 65, № 2. - P. 181-190.

371. Kuijpers M. H., Provoost A. P., de Jong W. Development of hypertension and proteinuria with age in fawn-hooded rats // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* - 1986. - Vol. 13, № 3. - P. 201-209.

372. Kumar P., Henikoff S., Ng P. C. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm // *Nat Protoc.* - 2009. - Vol. 4, № 7. - P. 1073-1081.

373. Kumarasamy S., Waghulde H., Cheng X., Haller S. T., Mell B., Abhijith B., Ashraf U. M., Atari E., Joe B. Targeted disruption of regulated endocrine-specific protein (Resp18) in Dahl SS/Mcw rats aggravates salt-induced hypertension and renal injury // *Physiol Genomics.* - 2018. - Vol. 50, № 5. - P. 369-375.

374. Kumarasamy S., Waghulde H., Gopalakrishnan K., Mell B., Morgan E., Joe B. Mutation within the hinge region of the transcription factor Nr2f2 attenuates salt-sensitive hypertension // *Nat Commun.* - 2015. - Vol. 6. - P. 6252.

375. Kurata H. T., Diraviyam K., Marton L. J., Nichols C. G. Blocker protection by short spermine analogs: refined mapping of the spermine binding site in a Kir channel // *Biophys J.* - 2008. - Vol. 95, № 8. - P. 3827-3839.

376. Kuroda Y., Ohashi I., Naruto T., Ida K., Enomoto Y., Saito T., Nagai J., Wada T., Kurosawa K. Delineation of the KIAA2022 mutation phenotype: two patients with X-linked intellectual disability and distinctive features // *Am J Med Genet A.* - 2015. - Vol. 167, № 6. - P. 1349-1353.

377. Kuzuya M., Nakamura K., Sasaki T., Cheng X. W., Itohara S., Iguchi A. Effect of MMP-2 deficiency on atherosclerotic lesion formation in apoE-deficient mice // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2006. - Vol. 26, № 5. - P. 1120-1125.

378. Kwitek-Black A. E., Jacob H. J. The use of designer rats in the genetic dissection of hypertension // *Curr Hypertens Rep.* - 2001. - Vol. 3, № 1. - P. 12-18.

379. Lamolet B., Pulichino A. M., Lamonerie T., Gauthier Y., Brue T., Enjalbert A., Drouin J. A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins // *Cell.* - 2001. - Vol. 104, № 6. - P. 849-859.

380. Lamonerie T., Tremblay J. J., Lanctot C., Therrien M., Gauthier Y., Drouin J. Ptx1, a bicoid-related homeo box transcription factor involved in transcription of the pro-opiomelanocortin gene // *Genes Dev.* - 1996. - Vol. 10, № 10. - P. 1284-1295.

381. Lander E., Kruglyak L. Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results // *Nat Genet.* - 1995. - Vol. 11, № 3. - P. 241-247.

382. Lander E. S. Initial impact of the sequencing of the human genome // *Nature.* - 2011. - Vol. 470, № 7333. - P. 187-197.

383. Lander E. S., Green P., Abrahamson J., Barlow A., Daly M. J., Lincoln S. E., Newburg L. MAPMAKER: an interactive computer package for constructing primary genetic linkage maps of experimental and natural populations // *Genomics.* - 1987. - Vol. 1, № 2. - P. 174-181.

384. Larsen R., Thorp A., Schlaich M. Regulation of the sympathetic nervous system by the kidney // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* - 2014. - Vol. 23, № 1. - P. 61-68.

385. Laryea G., Muglia L., Arnett M., Muglia L. J. Dissection of glucocorticoid receptor-mediated inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by gene targeting in mice // *Front Neuroendocrinol.* - 2015. - Vol. 36. - P. 150-164.

386. Ledingham J. M., Lavery R. Renal afferent arteriolar structure in the genetically hypertensive (GH) rat and the ability of losartan and enalapril to cause structural remodelling // *J Hypertens.* - 1998. - Vol. 16, № 12 Pt 2. - P. 1945-1952.

387. Lee C. H., Kang K., Mehl I. R., Nofsinger R., Alaynick W. A., Chong L. W., Rosenfeld J. M., Evans R. M. Peroxisome proliferator-activated receptor delta promotes very low-density lipoprotein-derived fatty acid catabolism in the macrophage // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 2006a. - Vol. 103, № 7. - P. 2434-2439.

388. Lee J., Kang D. G., Kim Y. Increased expression and shuttling of aquaporin-2 water channels in the kidney in DOCA-salt hypertensive rats // *Clin Exp Hypertens.* - 2000. - Vol. 22, № 5. - P. 531-541.

389. Lee J., Kim S., Kim J., Jeong M. H., Oh Y., Choi K. C. Increased expression of renal aquaporin water channels in spontaneously hypertensive rats // *Kidney Blood Press Res.* - 2006b. - Vol. 29, № 1. - P. 18-23.

390. Lee J., Oh Y., Kim S. W. Altered renal expression of aquaporin-2 water channels in rats with experimental two-kidney, one clip hypertension // *J Korean Med Sci.* - 2001. - Vol. 16, № 4. - P. 462-466.

391. Legare M. E., Bartlett F. S. n., Frankel W. N. A major effect QTL determined by multiple genes in epileptic EL mice // *Genome Res.* - 2000. - Vol. 10, № 1. - P. 42-48.

392. Lelongt B., Legallicier B., Piedagnel R., Ronco P. M. Do matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 (gelatinases) play a role in renal development, physiology and glomerular diseases? // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* - 2001. - Vol. 10, № 1. - P. 7-12.

393. Lemarie C. A., Tharaux P. L., Lehoux S. Extracellular matrix alterations in hypertensive vascular remodeling // *J Mol Cell Cardiol.* - 2010. - Vol. 48, № 3. - P. 433-439.

394. Leopold J. A., Loscalzo J. Oxidative enzymopathies and vascular disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2005. - Vol. 25, № 7. - P. 1332-1340.

395. Levi M., van der Poll T., Buller H. R. Bidirectional relation between inflammation and coagulation // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109, № 22. - P. 2698-2704.

396. Levy D., DeStefano A. L., Larson M. G., O'Donnell C. J., Lifton R. P., Gavras H., Cupples L. A., Myers R. H. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the framingham heart study // *Hypertension*. - 2000. - Vol. 36, № 4. - P. 477-483.

397. Levy D., Ehret G. B., Rice K., Verwoert G. C., Launer L. J., Dehghan A., Glazer N. L., Morrison A. C., Johnson A. D., Aspelund T., et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension // *Nat Genet*. - 2009. - Vol. 41, № 6. - P. 677-687.

398. Lewicka S., Nowicki M., Vecsei P. Effect of sodium restriction on urinary excretion of cortisol and its metabolites in humans // *Steroids*. - 1998. - Vol. 63, № 7-8. - P. 401-405.

399. Li H., Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease // *J Pathol*. - 2000. - Vol. 190, № 3. - P. 244-254.

400. Li J., Carroll M. A., Chander P. N., Falck J. R., Sangras B., Stier C. T. Soluble epoxide hydrolase inhibitor, AUDA, prevents early salt-sensitive hypertension // *Front Biosci*. - 2008. - Vol. 13. - P. 3480-3487.

401. Li P., Zhang F., Sun H. J., Han Y. Angiotensin-(1-7) enhances the effects of angiotensin II on the cardiac sympathetic afferent reflex and sympathetic activity in rostral ventrolateral medulla in renovascular hypertensive rats // *J Am Soc Hypertens*. - 2015. - Vol. 9, № 11. - P. 865-877.

402. Li T. T., Li X. Y., Jia L. X., Zhang J., Zhang W. M., Li Y. L., Qi Y. F., Du J. Whole Transcriptome Analysis of Hypertension Induced Cardiac Injury Using Deep Sequencing // *Cell Physiol Biochem*. - 2016. - Vol. 38, № 2. - P. 670-682.

403. Liang M., Lee N. H., Wang H., Greene A. S., Kwitek A. E., Kaldunski M. L., Luu T. V., Frank B. C., Bugenhagen S., Jacob H. J., Cowley A. W. J. Molecular

networks in Dahl salt-sensitive hypertension based on transcriptome analysis of a panel of consomic rats // *Physiol Genomics*. - 2008. - Vol. 34, № 1. - P. 54-64.

404. Lidman O., Olsson T., Piehl F. Expression of nonclassical MHC class I (RT1-U) in certain neuronal populations of the central nervous system // *Eur J Neurosci*. - 1999. - Vol. 11, № 12. - P. 4468-4472.

405. Lifton R. P., Gharavi A. G., Geller D. S. Molecular mechanisms of human hypertension // *Cell*. - 2001. - Vol. 104, № 4. - P. 545-556.

406. Lin W., Wang W., Shao F. New animal model of emotional stress: Behavioral, neuroendocrine and immunological consequences // *Chinese Science Bulletin*. - 2003. - Vol. 48, № 15. - P. 1565-1568.

407. Liska F., Mancini M., Krupkova M., Chylikova B., Krenova D., Seda O., Silhavy J., Mlejnek P., Landa V., Zidek V., et al. Plzf as a candidate gene predisposing the spontaneously hypertensive rat to hypertension, left ventricular hypertrophy, and interstitial fibrosis // *Am J Hypertens*. - 2014. - Vol. 27, № 1. - P. 99-106.

408. Liu H., HE C., ZHAO Y. Association between the SPON1 gene c.864A/G polymorphism and essential hypertension // *American Journal of Hypertension*. - 2012. - Vol. 25, № 6. - P. 724.

409. Liu S. L., Schmuck S., Chorazczyzewski J. Z., Gros R., Feldman R. D. Aldosterone regulates vascular reactivity: short-term effects mediated by phosphatidylinositol 3-kinase-dependent nitric oxide synthase activation // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108, № 19. - P. 2400-2406.

410. Liu X., Serova L., Kvetnansky R., Sabban E. L. Identifying the stress transcriptome in the adrenal medulla following acute and repeated immobilization // *Ann N Y Acad Sci*. - 2008. - Vol. 1148. - P. 1-28.

411. Liu Y., Jia Z., Sun Y., Zhou L., Downton M., Chen R., Zhang A., Yang T. Postnatal regulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in the rat kidney // *Am J Physiol Renal Physiol*. - 2014. - Vol. 307, № 4. - P. F388-395.

412. Liu Y. H., Yang X. P., Sharov V. G., Nass O., Sabbah H. N., Peterson E., Carretero O. A. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin

II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure. Role of kinins and angiotensin II type 2 receptors // *J Clin Invest.* - 1997. - Vol. 99, № 8. - P. 1926-1935.

413. Llamas B., Contesse V., Guyonnet-Duperat V., Vaudry H., Mormède P., Moisan M. P. QTL mapping for traits associated with stress neuroendocrine reactivity in rats // *Mamm Genome.* - 2005. - Vol. 16, № 7. - P. 505-515.

414. Lo M., Liu K. L., Clemitson J. R., Sassard J., Samani N. J. Chromosome 1 blood pressure QTL region influences renal function curve and salt sensitivity in SHR // *Physiol Genomics.* - 2002. - Vol. 8, № 1. - P. 15-21.

415. Loch D., Hoey A., Morisseau C., Hammock B. O., Brown L. Prevention of hypertension in DOCA-salt rats by an inhibitor of soluble epoxide hydrolase. // *Cell Biochem Biophys.* - 2007. - Vol. 47, № 1. - P. 87-98.

416. Lohmeier T. E. The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation // *Am J Hypertens.* - 2001. - Vol. 14, № 6 Pt 2. - P. 147S-154S.

417. López-Doménech G., Serrat R., Mirra S., D'Aniello S., Somorjai I., Abad A., Vitureira N., García-Arumí E., Alonso M. T., Rodríguez-Prados M., et al. The Eutherian *Armcx* genes regulate mitochondrial trafficking in neurons and interact with Miro and Trak2 // *Nat Commun.* - 2012. - Vol. 3. - P. 814.

418. Lorenz J. N., Nieman M., Sabo J., Sanford L. P., Hawkins J. A., Elitsur N., Gawenis L. R., Clarke L. L., Cohen M. B. Uroguanylin knockout mice have increased blood pressure and impaired natriuretic response to enteral NaCl load // *J Clin Invest.* - 2003. - Vol. 112, № 8. - P. 1244-1254.

419. Lou Y., Zhang F., Luo Y., Wang L., Huang S., Jin F. Serum and Glucocorticoid Regulated Kinase 1 in Sodium Homeostasis // *Int J Mol Sci.* - 2016. - Vol. 17, № 8. - P. pii: E1307.

420. Lou Y. K., Wen C., Li M., Adams D. J., Wang M. X., Yang F., Morris B. J., Whitworth J. A. Decreased renal expression of nitric oxide synthase isoforms in adrenocorticotropin-induced and corticosterone-induced hypertension // *Hypertension.* - 2001. - Vol. 37, № 4. - P. 1164-1170.

421. Louis W. J., Howes L. G. Genealogy of the spontaneously hypertensive rat and Wistar-Kyoto rat strains: implications for studies of inherited hypertension // *J Cardiovasc Pharmacol.* - 1990. - Vol. 16 Suppl 7. - P. S1-5.

422. Løvaas E. Hypothesis: spermine may be an important epidermal antioxidant // *Med Hypotheses.* - 1995. - Vol. 45, № 1. - P. 59-67.

423. Luft F. C., Demmert G., Rohmeiss P., Unger T. Baroreceptor reflex effect on sympathetic nerve activity in stroke-prone spontaneously hypertensive rats // *J Auton Nerv Syst.* - 1986. - Vol. 17, № 3. - P. 199-209.

424. Luria A., Bettaieb A., Xi Y., Shieh G. J., Liu H. C., Inoue H., Tsai H. J., Imig J. D., Haj F. G., Hammock B. D. Soluble epoxide hydrolase deficiency alters pancreatic islet size and improves glucose homeostasis in a model of insulin resistance // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 2011. - Vol. 108, № 22. - P. 9038-9043.

425. Luttun A., Lutgens E., Manderveld A., Maris K., Collen D., Carmeliet P., Moons L. Loss of matrix metalloproteinase-9 or matrix metalloproteinase-12 protects apolipoprotein E-deficient mice against atherosclerotic media destruction but differentially affects plaque growth // *Circulation.* - 2004. - Vol. 109, № 11. - P. 1408-1414.

426. Ma M. C., Atanur S. S., Aitman T. J., Kwitek A. E. Genomic structure of nucleotide diversity among Lyon rat models of metabolic syndrome // *BMC Genomics.* - 2014. - Vol. 15. - P. 197.

427. Maass A. H., De Jong A. M., Smit M. D., Gouweleeuw L., de Boer R. A., Van Gilst W. H., Van Gelder I. C. Cardiac gene expression profiling - the quest for an atrium-specific biomarker // *Neth Heart J.* - 2010. - Vol. 18, № 12. - P. 610-614.

428. Machado B. H., Zoccal D. B., Moraes D. J. A. Neurogenic hypertension and the secrets of respiration // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* - 2017. - Vol. 312, № 6. - P. R864-R872.

429. Maden M. Retinoic acid in the development, regeneration and maintenance of the nervous system // *Nat Rev Neurosci.* - 2007. - Vol. 8, № 10. - P. 755-765.

430. Manhiani M., Quigley J. E., Knight S. F., Tasoobshirazi S., Moore T., Brands M. W., Hammock B. D., Imig J. D. Soluble epoxide hydrolase gene deletion attenuates renal injury and inflammation with DOCA-salt hypertension. // *Am J Physiol Renal Physiol.* - 2009. - Vol. 297, № 3. - P. F740-748.

431. Mann S. J. Neurogenic essential hypertension revisited: the case for increased clinical and research attention. // *Am J Hypertens.* - 2003. - Vol. 16, № 10. - P. 881-888.

432. Manrique C., Lastra G., Gardner M., Sowers J. R. The renin angiotensin aldosterone system in hypertension: roles of insulin resistance and oxidative stress // *Med Clin North Am.* - 2009. - Vol. 93, № 3. - P. 569-582.

433. Marc Y., Llorens-Cortes C. The role of the brain renin-angiotensin system in hypertension: implications for new treatment // *Prog Neurobiol.* - 2011. - Vol. 95, № 2. - P. 89-103.

434. Marguerat S., Bahler J. RNA-seq: from technology to biology // *Cell. Mol. Life Sci.* - 2010. - Vol. 67. - P. 569-579.

435. Marissal-Arvy N., Diane A., Moisan M. P., Larue-Achagiotis C., Tridon C., Tome D., Fromentin G., Mormède P. QTLs influencing carbohydrate and fat choice in a LOU/CxFischer 344 F2 rat population // *Obesity (Silver Spring).* - 2014a. - Vol. 22, № 2. - P. 565-575.

436. Marissal-Arvy N., Heliès J. M., Tridon C., Moisan M. P., Mormède P. Quantitative trait Loci influencing abdominal fat deposition and functional variability of the HPA axis in the rat // *Horm Metab Res.* - 2014b. - Vol. 46, № 9. - P. 635-643.

437. Marissal-Arvy N., Lombès M., Petterson J., Moisan M. P., Mormède P. Gain of function mutation in the mineralocorticoid receptor of the Brown Norway rat // *J Biol Chem.* - 2004. - Vol. 279, № 38. - P. 39232-39239.

438. Markel A. L. Development of a new strain of rats with inherited stress-induced arterial hypertension. // Sassard J., Ed. *Genetic hypertension.* - London: Colloque INSERM, 1992. Vol. 218. - P. 405-407.

439. Markel A. L., Maslova L. N., Shishkina G. T., Bulygina V. V., Machanova N. A., Jacobson G. S. Developmental influences on blood pressure regulation in ISIAH rats // McCarty R., Blizard D. A. Chevalier R. L., Eds. Development of the hypertensive phenotype: basic and clinical studies. - Amsterdam- Lausanne- NewYork- Oxford- Shannon- Singapore- Tokyo: Elsevier, 1999. Vol. 19. - P. 493-526.

440. Markel A. L., Redina O. E., Gilinsky M. A., Dymshits G. M., Kalashnikova E. V., Khvorostova Y. V., Fedoseeva L. A., Jacobson G. S. Neuroendocrine profiling in inherited stress-induced arterial hypertension rat strain with stress-sensitive arterial hypertension // J Endocrinol. - 2007. - Vol. 195, № 3. - P. 439-450.

441. Marques F. Z., Campain A. E., Davern P. J., Yang Y. H., Head G. A., Morris B. J. Global identification of the genes and pathways differentially expressed in hypothalamus in early and established neurogenic hypertension // Physiol Genomics. - 2011. - Vol. 43, № 12. - P. 766-771.

442. Marques F. Z., Morris B. J. Neurogenic hypertension: revelations from genome-wide gene expression profiling // Curr Hypertens Rep. - 2012. - Vol. 14, № 6. - P. 485-491.

443. Masaki T., Matsumura K., Hirata A., Yamada H., Hase A., Arai K., Shimizu T., Yorifuji H., Motoyoshi K., Kamakura K. Expression of dystroglycan and the laminin-alpha 2 chain in the rat peripheral nerve during development // Exp Neurol. - 2002. - Vol. 174, № 1. - P. 109-117.

444. Masoud S. T., Vecchio L. M., Bergeron Y., Hossain M. M., Nguyen L. T., Bermejo M. K., Kile B., Sotnikova T. D., Siesser W. B., Gainetdinov R. R., et al. Increased expression of the dopamine transporter leads to loss of dopamine neurons, oxidative stress and l-DOPA reversible motor deficits // Neurobiol Dis. - 2015. - Vol. 74. - P. 66-75.

445. Mather K., Jinks J. L. Introduction to Biometrical Genetics. - London: Chapman & Hall, 1977. - 231.

446. Matsuda A., Suzuki Y., Honda G., Muramatsu S., Matsuzaki O., Nagano Y., Doi T., Shimotohno K., Harada T., Nishida E., et al. Large-scale identification and characterization of human genes that activate NF-kappaB and MAPK signaling pathways // *Oncogene*. - 2003. - Vol. 22, № 21. - P. 3307-3318.

447. Matsumoto C., Nara Y., Ikeda K., Tamada T., Mashimo T., Nabika T., Sawamura M., Yamori Y. Cosegregation of the new region on chromosome 3 with salt-induced hypertension in female F2 progeny from stroke-prone spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. - 1996. - Vol. 23, № 12. - P. 1028-1034.

448. Matsumura K., Tsuchihashi T., Abe I. Central human cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide 55-102 increases arterial pressure in conscious rabbits // *Hypertension*. - 2001. - Vol. 38, № 5. - P. 1096-1100.

449. Mattson D. L., Dwinell M. R., Greene A. S., Kwitek A. E., Roman R. J., Jacob H. J., Cowley A. W., Jr. Chromosome substitution reveals the genetic basis of Dahl salt-sensitive hypertension and renal disease // *Am J Physiol Renal Physiol*. - 2008. - Vol. 295, № 3. - P. F837-842.

450. McBride M. W., Carr F. J., Graham D., Anderson N. H., Clark J. S., Lee W. K., Charchar F. J., Brosnan M. J., Dominiczak A. F. Microarray analysis of rat chromosome 2 congenic strains // *Hypertension*. - 2003. - Vol. 41, № 3 Pt 2. - P. 847-853.

451. McKenna A., Hanna M., Banks E., Sivachenko A., Cibulskis K., Kernytsky A., Garimella K., Altshuler D., Gabriel S., Daly M., DePristo M. A. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data // *Genome Res*. - 2010. - Vol. 20, № 9. - P. 1297-1303.

452. McMaster W. G., Kirabo A., Madhur M. S., Harrison D. G. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage // *Circ Res*. - 2015. - Vol. 116, № 6. - P. 1022-1033.

453. Mendelova A., Holubekova V., Grendar M., Zubor P., Svecova I., Loderer D., Snahnicanova Z., Biringer K., Danko J., Lasabova Z. Association between

3'UTR polymorphisms in genes ACVR2A, AGTR1 and RGS2 and preeclampsia // *Gen Physiol Biophys.* - 2018. - Vol. 37, № 2. - P. 185-192.

454. Mensah G. A., Croft J. B., Giles W. H. The heart, kidney, and brain as target organs in hypertension // *Cardiol Clin.* - 2002. - Vol. 20, № 2. - P. 225-247.

455. Mertens I., Verrijken A., Michiels J. J., Van der Planken M., Ruige J. B., Van Gaal L. F. Among inflammation and coagulation markers, PAI-1 is a true component of the metabolic syndrome. // *Int J Obes (Lond).* - 2006. - Vol. 30, № 8. - P. 1308-1314.

456. Mi H., Muruganujan A., Casagrande J. T., Thomas P. D. Large-scale gene function analysis with the PANTHER classification system // *Nat Protoc.* - 2013. - Vol. 8, № 8. - P. 1551-1566.

457. Mian M. O., Paradis P., Schiffrin E. L. Innate immunity in hypertension // *Curr Hypertens Rep.* - 2014. - Vol. 16, № 2. - P. 413.

458. Michea L., Delpiano A. M., Hitschfeld C., Lobos L., Lavandero S., Marusic E. T. Eplerenone blocks nongenomic effects of aldosterone on the Na⁺/H⁺ exchanger, intracellular Ca²⁺ levels, and vasoconstriction in mesenteric resistance vessels // *Endocrinology.* - 2005. - Vol. 146, № 3. - P. 973-980.

459. Midgley C. A., Owens B., Briscoe C. V., Thomas D. B., Lane D. P., Hall P. A. Coupling between gamma irradiation, p53 induction and the apoptotic response depends upon cell type in vivo // *J Cell Sci.* - 1995. - Vol. 108, № Pt 5. - P. 1843-1848.

460. Miller D. B., O'Callaghan J. P. Neuroendocrine aspects of the response to stress // *Metabolism.* - 2002. - Vol. 51, № 6 Suppl 1. - P. 5-10.

461. Moeller H. B., Fuglsang C. H., Fenton R. A. Renal aquaporins and water balance disorders // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* - 2016. - Vol. 30, № 2. - P. 277-288.

462. Moise A. R., Isken A., Dominguez M., de Lera A. R., von Lintig J., Palczewski K. Specificity of zebrafish retinol saturase: formation of all-trans-13,14-dihydroretinol and all-trans-7,8-dihydroretinol // *Biochemistry.* - 2007. - Vol. 46, № 7. - P. 1811-1820.

463. Moneva M. H., Gomez-Sanchez C. E. Pathophysiology of adrenal hypertension // *Semin Nephrol.* - 2002. - Vol. 22, № 1. - P. 44-53.

464. Monti J., Fischer J., Paskas S., Heinig M., Schulz H., Gosele C., Heuser A., Fischer R., Schmidt C., Schirdewan A., et al. Soluble epoxide hydrolase is a susceptibility factor for heart failure in a rat model of human disease. // *Nat Genet.* - 2008. - Vol. 40, № 5. - P. 529-537.

465. Morel L., Blenman K. R., Croker B. P., Wakeland E. K. The major murine systemic lupus erythematosus susceptibility locus, Sle1, is a cluster of functionally related genes // *Proc Natl Acad Sci.* - 2001. - Vol. 98, № 4. - P. 1787-1792.

466. Moreno C., Dumas P., Kaldunski M.L., Tonellato P. J., Greene A. S., Roman R. J., Cheng Q., Wang Z., Jacob H. J., Cowley A. W. Genomic map of cardiovascular phenotypes of hypertension in female Dahl S rats // *Physiol Genomics.* - 2003. - Vol. 15. - P. 243-257.

467. Moreno C., Williams J. M., Lu L., Liang M., Lazar J., Jacob H. J., Cowley A. W., Jr., Roman R. J. Narrowing a region on rat chromosome 13 that protects against hypertension in Dahl SS-13BN congenic strains // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - 2011. - Vol. 300, № 4. - P. H1530-1535.

468. Morley M., Molony C. M., Weber T. M., Devlin J. L., Ewens K. G., Spielman R. S., Cheung V. G. Genetic analysis of genome-wide variation in human gene expression // *Nature.* - 2004. - Vol. 430, № 7001. - P. 743-747.

469. Mortazavi A., Williams B. A., McCue K., Schaeffer L., Wold B. Mapping and quantifying mammalian transcriptomes by RNA-Seq // *Nat Methods.* - 2008. - Vol. 5, № 7. - P. 621-628.

470. Moujahidine M., Dutil J., Hamet P., Deng A. Y. Congenic mapping of a blood pressure QTL on chromosome 16 of Dahl rats // *Mamm Genome.* - 2002. - Vol. 13, № 3. - P. 153-156.

471. Mount P. F., Power D. A. Nitric oxide in the kidney: functions and regulation of synthesis // *Acta Physiol (Oxf).* - 2006. - Vol. 187, № 4. - P. 433-446.

472. Mullins L. J., Bailey M. A., Mullins J. J. Hypertension, kidney, and transgenics: a fresh perspective. // *Physiol Rev.* - 2006. - Vol. 86, № 2. - P. 709-746.

473. Munoz-Durango N., Fuentes C. A., Castillo A. E., Gonzalez-Gomez L. M., Vecchiola A., Fardella C. E., Kalergis A. M. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension // *Int J Mol Sci.* - 2016. - Vol. 17, № 7. -

474. Nag S., Kilty D. W. Cerebrovascular changes in chronic hypertension. Protective effects of enalapril in rats // *Stroke.* - 1997. - Vol. 28, № 5. - P. 1028-1034.

475. Nagase M., Shibata S., Yoshida S., Nagase T., Gotoda T., Fujita T. Podocyte injury underlies the glomerulopathy of Dahl salt-hypertensive rats and is reversed by aldosterone blocker // *Hypertension.* - 2006. - Vol. 47, № 6. - P. 1084-1093.

476. Nagata A., Suzuki Y., Igarashi M., Eguchi N., Toh H., Urade Y., Hayaishi O. Human brain prostaglandin D synthase has been evolutionarily differentiated from lipophilic-ligand carrier proteins // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 1991. - Vol. 88, № 9. - P. 4020-4024.

477. Nakano K., Morita A. Redistribution of vitamin A in tissues of rats with imposed chronic confinement stress // *Br J Nutr.* - 1982. - Vol. 47, № 3. - P. 645-652.

478. Nalivaiko E. Animal models of psychogenic cardiovascular disorders: what we can learn from them and what we cannot // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* - 2011. - Vol. 38, № 2. - P. 115-125.

479. Nara Y., Nabika T., Ikeda K., Sawamura M., Mano M., Endo J., Yamori Y. Basal high blood pressure cosegregates with the loci on chromosome 1 in the F2 generation from crosses between normotensive Wistar Kyoto rats and stroke-prone spontaneously hypertensive rats // *Biochem Biophys Res Commun.* - 1993. - Vol. 194, № 3. - P. 1344-1351.

480. Neckar J., Silhavy J., Zidek V., Landa V., Mlejnek P., Simakova M., Seidman J. G., Seidman C., Kazdova L., Klevstig M., et al. CD36 overexpression predisposes to arrhythmias but reduces infarct size in spontaneously hypertensive

rats: gene expression profile analysis // *Physiol Genomics*. - 2012. - Vol. 44, № 2. - P. 173-182.

481. Neel J. V., Weder A. B., Julius S. Type II diabetes, essential hypertension, and obesity as "syndromes of impaired genetic homeostasis": the "thrifty genotype" hypothesis enters the 21st century // *Perspect Biol Med*. - 1998. - Vol. 42, № 1. - P. 44-74.

482. Nepom G. T., Erlich H. MHC class-II molecules and autoimmunity // *Annu Rev Immunol*. - 1991. - Vol. 9. - P. 493-525.

483. Neumann H., Misgeld T., Matsumuro K., Wekerle H. Neurotrophins inhibit major histocompatibility class II inducibility of microglia: involvement of the p75 neurotrophin receptor // *Proc Natl Acad Sci U S A*. - 1998. - Vol. 95, № 10. - P. 5779-5784.

484. Neves M. F., Cunha A. R., Cunha M. R., Gismondi R. A., Oigman W. The Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging // *High Blood Press Cardiovasc Prev*. - 2018. - Vol. 25, № 2. - P. 137-145.

485. Newton-Cheh C., Johnson T., Gateva V., Tobin M. D., Bochud M., Coin L., Najjar S. S., Zhao J. H., Heath S. C., Eyheramendy S., et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure // *Nat Genet*. - 2009. - Vol. 41, № 6. - P. 666-676.

486. Ni G. H., Chen J. F., Chen X. P., Yang T. L. Soluble epoxide hydrolase: a promising therapeutic target for cardiovascular diseases // *Pharmazie*. - 2011. - Vol. 66, № 3. - P. 153-157.

487. Nie Y., Kumarasamy S., Waghulde H., Cheng X., Mell B., Czernik P. J., Lecka-Czernik B., Joe B. High-resolution mapping of a novel rat blood pressure locus on chromosome 9 to a region containing the *Spp2* gene and colocalization of a QTL for bone mass // *Physiol Genomics*. - 2016. - Vol. 48, № 6. - P. 409-419.

488. Nishiyama A., Kobori H. Independent regulation of renin-angiotensin-aldosterone system in the kidney // *Clin Exp Nephrol*. - 2018. - . -

489. Nishiyama K., Konishi A., Nishio C., Araki-Yoshida K., Hatanaka H., Kojima M., Ohmiya Y., Yamada M., Koshimizu H. Expression of cystatin C prevents oxidative stress-induced death in PC12 cells // *Brain Res Bull.* - 2005. - Vol. 67, № 1-2. - P. 94-99.

490. O'Byrne S. M., Blaner W. S. Retinol and retinyl esters: biochemistry and physiology. // *J Lipid Res.* - 2013. - Vol. 54, № 7. - P. 1731-1743.

491. O'Connor P. M., Cowley A. W. J. Modulation of pressure-natriuresis by renal medullary reactive oxygen species and nitric oxide // *Curr Hypertens Rep.* - 2010. - Vol. 12, № 2. - P. 86-92.

492. Oertelt S., Selmi C., Invernizzi P., Podda M., Gershwin M. E. Genes and goals: an approach to microarray analysis in autoimmunity // *Autoimmun Rev.* - 2005. - Vol. 4, № 7. - P. 414-422.

493. Okamoto K., Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats // *Jpn Circ J.* - 1963. - Vol. 27. - P. 282-293.

494. Okamoto K., Hazama F., Yamori Y., Haebara H., Nagaoka A. Pathogenesis and prevention of stroke in spontaneously hypertensive rats // *Clin Sci Mol Med Suppl.* - 1975. - Vol. 2. - P. 161s-163s.

495. Oki K., Gomez-Sanchez E. P., Gomez-Sanchez C. E. Role of mineralocorticoid action in the brain in salt-sensitive hypertension // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* - 2012. - Vol. 39, № 1. - P. 90-95.

496. Okuda T., Fujioka Y., Kamide K., Kawano Y., Goto Y., Yoshimasa Y., Tomoike H., Iwai N., Hanai S., Miyata T. Verification of 525 coding SNPs in 179 hypertension candidate genes in the Japanese population: identification of 159 SNPs in 93 genes // *J Hum Genet.* - 2002. - Vol. 47, № 8. - P. 387-394.

497. Oliverio M. I., Best C. F., Smithies O., Coffman T. M. Regulation of sodium balance and blood pressure by the AT(1A) receptor for angiotensin II // *Hypertension.* - 2000. - Vol. 35, № 2. - P. 550-554.

498. Ong W. Y., Ng M. P., Loke S. Y., Jin S., Wu Y. J., Tanaka K., Wong P. T. Comprehensive gene expression profiling reveals synergistic functional networks

in cerebral vessels after hypertension or hypercholesterolemia // PLoS One. - 2013. - Vol. 8, № 7. - P. e68335.

499. Oparil S., Schmieder R. E. New approaches in the treatment of hypertension // Circ Res. - 2015. - Vol. 116, № 6. - P. 1074-1095.

500. Ortiz P. A., Garvin J. L. Intrarenal transport and vasoactive substances in hypertension // Hypertension. - 2001. - Vol. 38, № 3 Pt 2. - P. 621-624.

501. Osborn J. W., Fink G. D., Sved A. F., Toney G. M., Raizada M. K. Circulating angiotensin II and dietary salt: converging signals for neurogenic hypertension // Curr Hypertens Rep. - 2007. - Vol. 9, № 3. - P. 228-235.

502. Ou H. Y., Wu H. T., Yang Y. C., Wu J. S., Cheng J. T., Chang C. J. Elevated retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in spontaneously hypertensive rats // Horm Metab Res. - 2011. - Vol. 43, № 5. - P. 312-318.

503. Ouchi N., Kobayashi H., Kihara S., Kumada M., Sato K., Inoue T., Funahashi T., Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells // J Biol Chem. - 2004. - Vol. 279, № 2. - P. 1304-1309.

504. Pacak K., Palkovits M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders // Endocr Rev. - 2001. - Vol. 22, № 4. - P. 502-548.

505. Pacurari M., Kafoury R., Tchounwou P. B., Ndebele K. The Renin-Angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling // Int J Inflam. - 2014. - Vol. 2014. - P. 689360.

506. Palma-Rigo K., Jackson K. L., Davern P. J., Nguyen-Huu T. P., Elghozi J. L., Head G. A. Renin-angiotensin and sympathetic nervous system contribution to high blood pressure in Schlager mice // J Hypertens. - 2011. - Vol. 29, № 11. - P. 2156-2166.

507. Pan Z., Zhao W., Zhang X., Wang B., Wang J., Sun X., Liu X., Feng S., Yang B., Lu Y. Scutellarin alleviates interstitial fibrosis and cardiac dysfunction of infarct rats by inhibiting TGF β 1 expression and activation of p38-MAPK and ERK1/2 // Br J Pharmacol. - 2011. - Vol. 162, № 3. - P. 688-700.

508. Papanek P. E., Wood C. E., Fregly M. J. Role of the sympathetic nervous system in cold-induced hypertension in rats // *J Appl Physiol* (1985). - 1991. - Vol. 71, № 1. - P. 300-306.

509. Park C., Lee S., Cho I. H., Lee H. K., Kim D., Choi S. Y., Oh S. B., Park K., Kim J. S., Lee S. J. TLR3-mediated signal induces proinflammatory cytokine and chemokine gene expression in astrocytes: differential signaling mechanisms of TLR3-induced IP-10 and IL-8 gene expression // *Glia*. - 2006a. - Vol. 53, № 3. - P. 248-256.

510. Park C. W., Kim H. W., Ko S. H., Chung H. W., Lim S. W., Yang C. W., Chang Y. S., Sugawara A., Guan Y., Breyer M. D. Accelerated diabetic nephropathy in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor alpha // *Diabetes*. - 2006b. - Vol. 55, № 4. - P. 885-893.

511. Pasterkamp G., Schoneveld A. H., Hijnen D. J., de Kleijn D. P., Teepen H., van der Wal A. C., Borst C. Atherosclerotic arterial remodeling and the localization of macrophages and matrix metalloproteases 1, 2 and 9 in the human coronary artery // *Atherosclerosis*. - 2000. - Vol. 150, № 2. - P. 245-253.

512. Patel S., Hussain T. Dimerization of AT2 and Mas Receptors in Control of Blood Pressure // *Curr Hypertens Rep*. - 2018. - Vol. 20, № 5. - P. 41.

513. Pearen M. A., Myers S. A., Raichur S., Ryall J. G., Lynch G. S., Muscat G. E. The orphan nuclear receptor, NOR-1, a target of beta-adrenergic signaling, regulates gene expression that controls oxidative metabolism in skeletal muscle // *Endocrinology*. - 2008. - Vol. 149, № 6. - P. 2853-2865.

514. Pegg A. E. Mammalian polyamine metabolism and function // *IUBMB Life*. - 2009. - Vol. 61, № 9. - P. 880-894.

515. Pegg A. E., Michael A. J. Spermine synthase // *Cell Mol Life Sci*. - 2010. - Vol. 67, № 1. - P. 113-121.

516. Perez-Enciso M., Tenenhaus M. Prediction of clinical outcome with microarray data: a partial least squares discriminant analysis (PLS-DA) approach // *Hum Genet*. - 2003. - Vol. 112, № 5-6. - P. 581-592.

517. Pfutzner A., Hohberg C., Lubben G., Pahler S., Pfutzner A. H., Kann P., Forst T. Pioneer study: PPARgamma activation results in overall improvement of clinical and metabolic markers associated with insulin resistance independent of long-term glucose control // *Horm Metab Res.* - 2005. - Vol. 37, № 8. - P. 510-515.

518. Pigeolet E., Remacle J. Susceptibility of glutathione peroxidase to proteolysis after oxidative alteration by peroxides and hydroxyl radicals // *Free Radic Biol Med.* - 1991. - Vol. 11, № 2. - P. 191-195.

519. Pittner R. A., Bracken P., Fears R., Brindley D. N. Spermine antagonises the effects of dexamethasone, glucagon and cyclic AMP in increasing the activity of phosphatidate phosphohydrolase in isolated rat hepatocytes // *FEBS Lett.* - 1986. - Vol. 207, № 1. - P. 42-46.

520. Potenza M. N., Brodtkin E. S., Joe B., Luo X., Remmers E. F., Wilder R. L., Nestler E. J., Gelernter J. Genomic regions controlling corticosterone levels in rats // *Biol Psychiatry.* - 2004. - Vol. 55, № 6. - P. 634-641.

521. Poulsen K. T., Armanini M. P., Klein R. D., Hynes M. A., Phillips H. S., Rosenthal A. TGFb2 and TGFb3 are potent survival factors for midbrain dopaminergic neurons // *Neuron.* - 1994. - Vol. 13, № 5. - P. 1245-1252.

522. Prager-Khoutorsky M., Choe K. Y., Levi D. I., Bourque C. W. Role of Vasopressin in Rat Models of Salt-Dependent Hypertension // *Curr Hypertens Rep.* - 2017. - Vol. 19, № 5. - P. 42.

523. Pratt J. H. Low-renin hypertension: more common than we think? // *Cardiol Rev.* - 2000. - Vol. 8, № 4. - P. 202-206.

524. Pravenec M., Churchill P. C., Churchill M. C., Viklicky O., Kazdova L., Aitman T. J., Petretto E., Hubner N., Wallace C. A., Zimdahl H., Zidek V., Landa V., Dunbar J., Bidani A., Griffin K., Qi N., Maxova M., Kren V., Mlejnek P., Wang J., Kurtz T. W. Identification of renal Cd36 as a determinant of blood pressure and risk for hypertension // *Nat Genet.* - 2008. - Vol. 40, № 8. - P. 952-954.

525. Pravenec M., Gauguier D., Schott J. J., Buard J., Kren V., Bila V., Szpirer C., Szpirer J., Wang J. M., Huang H., et al. Mapping of quantitative trait loci for

blood pressure and cardiac mass in the rat by genome scanning of recombinant inbred strains // *J Clin Invest.* - 1995. - Vol. 96, № 4. - P. 1973-1978.

526. Pravenec M., Landa V., Zidek V., Musilova A., Kren V., Kazdova L., Aitman T. J., Glazier A. M., Ibrahimi A., Abumrad N. A., et al. Transgenic rescue of defective Cd36 ameliorates insulin resistance in spontaneously hypertensive rats // *Nat Genet.* - 2001. - Vol. 27, № 2. - P. 156-158.

527. Procino G., Romano F., Torielli L., Ferrari P., Bianchi G., Svelto M., Valenti G. Altered expression of renal aquaporins and alfa-adducin polymorphisms may contribute to the establishment of salt-sensitive hypertension // *Am J Hypertens.* - 2011. - Vol. 24, № 7. - P. 822-828.

528. Puig O., Wang I. M., Cheng P., Zhou P., Roy S., Cully D., Peters M., Benita Y., Thompson J., Cai T. Q. Transcriptome profiling and network analysis of genetically hypertensive mice identifies potential pharmacological targets of hypertension // *Physiol Genomics.* - 2010. - Vol. 42A, № 1. - P. 24-32.

529. Purcell E. S., Gattone V. H. n. Immune system of the spontaneously hypertensive rat. I. Sympathetic innervation // *Exp Neurol.* - 1992. - Vol. 117, № 1. - P. 44-50.

530. Purcell E. S., Wood G. W., Gattone V. H. n. Immune system of the spontaneously hypertensive rat: II. Morphology and function // *Anat Rec.* - 1993. - Vol. 237, № 2. - P. 236-242.

531. Putnam K., Shoemaker R., Yiannikouris F., Cassis L. A. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - 2012. - Vol. 302, № 6. - P. H1219-1230.

532. Qin L., Crews F. T. Chronic ethanol increases systemic TLR3 agonist-induced neuroinflammation and neurodegeneration // *J Neuroinflammation.* - 2012. - Vol. 9. - P. 130.

533. Qiu H., Li N., Liu J. Y., Harris T. R., Hammock B. D., Chiamvimonvat N. Soluble epoxide hydrolase inhibitors and heart failure // *Cardiovasc Ther.* - 2011. - Vol. 29, № 2. - P. 99-111.

534. Raasch W., Jungbluth B., Schafer U., Hauser W., Dominiak P. Norepinephrine release is reduced by I(1)-receptors in addition to alpha(2)-adrenoceptors // *Ann N Y Acad Sci.* - 2003. - Vol. 1009, № 270-3. -

535. Ragy M., Ali F., Ramzy M. M. Effect of Hemin on Brain Alterations and Neuroglobin Expression in Water Immersion Restraint Stressed Rats // *Scientifica (Cairo).* - 2016. - Vol. 2016. - P. 7825396.

536. Rapp J. P. Characteristics of Dahl salt-susceptible and salt-resistant rats // de Jong W., Ed. *Genetic Models of Hypertension.* - Amsterdam - New York - Oxford: Elsevier, 1984. Vol. 4. - P. 286-295.

537. Rapp J. P. Genetic analysis of inherited hypertension in the rat. // *Physiol. Rev.* - 2000. - Vol. 80, № 1. - P. 135-172.

538. Rapp J. P., Dene H. Development and characteristics of inbred strains of Dahl salt-sensitive and salt-resistant rats // *Hypertension.* - 1985. - Vol. 7, № 3 Pt 1. - P. 340-349.

539. Rapp J. P., Garrett M. R., Dene H., Meng H., Hoebee B., Lathrop G. M. Linkage analysis and construction of a congenic strain for a blood pressure QTL on rat chromosome 9 // *Genomics.* - 1998. - Vol. 51, № 2. - P. 191-196.

540. Ravasi T., Suzuki H., Cannistraci C. V., Katayama S., Bajic V. B., Tan K., Akalin A., Schmeier S., Kanamori-Katayama M., Bertin N., et al. An atlas of combinatorial transcriptional regulation in mouse and man // *Cell.* - 2010. - Vol. 140, № 5. - P. 744-752.

541. Reaven G. M. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2003. - Vol. 88, № 6. - P. 2399-2403.

542. Recalcati S., Tacchini L., Alberghini A., Conte D., Cairo G. Oxidative stress-mediated down-regulation of rat hydroxyacid oxidase 1, a liver-specific peroxisomal enzyme // *Hepatology.* - 2003. - Vol. 38, № 5. - P. 1159-1166.

543. Recklies A. D., Ling H., White C., Bernier S. M. Inflammatory cytokines induce production of CHI3L1 by articular chondrocytes // *J Biol Chem.* - 2005. - Vol. 280, № 50. - P. 41213-41221.

544. Redina O. E., Smolenskaya S. E., Abramova T. O., Ivanova L. N., Markel A. L. Differential transcriptional activity of kidney genes in hypertensive ISIAH and normotensive WAG rats // *Clin Exp Hypertens.* - 2015. - Vol. 37, № 3. - P. 249-259.

545. Redina O. E., Smolenskaya S. E., Maslova L. N., Markel A. L. Genetic Control of the Corticosterone Level at Rest and Under Emotional Stress in ISIAH Rats with Inherited Stress-Induced Arterial Hypertension // *Clin Exp Hypertens.* - 2010. - Vol. 32, № 6. - P. 364-371.

546. Redina O. E., Smolenskaya S. E., Maslova L. N., Markel A. L. The genetic control of blood pressure and body composition in rats with stress-sensitive hypertension // *Clin Exp Hypertens.* - 2013. - Vol. 35, № 7. - P. 484-495.

547. Rettig R., Grisk O. The kidney as a determinant of genetic hypertension: evidence from renal transplantation studies // *Hypertension.* - 2005. - Vol. 46, № 3. - P. 463-468.

548. Reza M. F., Ngarashi D., Koike M., Misumi M., Ohara H., Nabika T. Evaluation of Pathological Association between Stroke-Related QTL and Salt-Induced Renal Injury in Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat // *Biomed Res Int.* - 2019. - Vol. 2019. - P. 5049746.

549. Rhee H. J., Kim E. J., Lee J. K. Physiological polyamines: simple primordial stress molecules // *J Cell Mol Med.* - 2007. - Vol. 11, № 4. - P. 685-703.

550. Roberge C., Carpentier A. C., Langlois M. F., Baillargeon J. P., Ardilouze J. L., Maheux P., Gallo-Payet N. Adrenocortical dysregulation as a major player in insulin resistance and onset of obesity // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* - 2007. - Vol. 293, № 6. - P. E1465-1478.

551. Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Quiroz Y., Johnson R. J. The immunological basis of hypertension // *Am J Hypertens.* - 2014a. - Vol. 27, № 11. - P. 1327-1337.

552. Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Quiroz Y., Lanasa M. A., Johnson R. J. Autoimmunity in the pathogenesis of hypertension // *Nat Rev Nephrol.* - 2014b. - Vol. 10, № 1. - P. 56-62.

553. Romero D. G., Plonczynski M. W., Welsh B. L., Gomez-Sanchez C. E., Zhou M. Y., Gomez-Sanchez E. P. Gene expression profile in rat adrenal zona glomerulosa cells stimulated with aldosterone secretagogues // *Physiol Genomics*. - 2007. - Vol. 32, № 1. - P. 117-127.

554. Ross A. C., Zolfaghari R. Cytochrome P450s in the regulation of cellular retinoic acid metabolism // *Annu Rev Nutr*. - 2011. - Vol. 31. - P. 65-87.

555. Ruiz-Ortega M., Ruperez M., Esteban V., Rodriguez-Vita J., Sanchez-Lopez E., Carvajal G., Egido J. Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney diseases // *Nephrol Dial Transplant*. - 2006. - Vol. 21, № 1. - P. 16-20.

556. Russell J. A. Vasopressin in vasodilatory and septic shock // *Curr Opin Crit Care*. - 2007. - Vol. 13, № 4. - P. 383-391.

557. Saad Y., Garrett M. R., Lee S. J., Dene H., Rapp J. P. Localization of a blood pressure QTL on rat chromosome 1 using Dahl rat congenic strains. // *Physiol Genomics*. - 1999. - Vol. 1, № 3. - P. 119-125.

558. Saavedra J. M. Opportunities and limitations of genetic analysis of hypertensive rat strains // *J Hypertens*. - 2009. - Vol. 27, № 6. - P. 1129-1133.

559. Sala F., Nistri A., Criado M. Nicotinic acetylcholine receptors of adrenal chromaffin cells // *Acta Physiol (Oxf)*. - 2008. - Vol. 192, № 2. - P. 203-212.

560. Salas I. H., Callaerts-Vegh Z., Arranz A. M., Guix F. X., D'Hooge R., Esteban J. A., De Strooper B., Dotti C. G. Tetraspanin 6: A novel regulator of hippocampal synaptic transmission and long term plasticity // *PLoS One*. - 2017. - Vol. 12, № 2. - P. e0171968.

561. Samani N. J., Gauguier D., Vincent M., Kaiser M. A., Bihoreau M. T., Lodwick D., Wallis R., Parent V., Kimber P., Rattray F., et al. Analysis of quantitative trait loci for blood pressure on rat chromosomes 2 and 13. Age-related differences in effect // *Hypertension*. - 1996. - Vol. 28, № 6. - P. 1118-1122.

562. Samani N. J., Lodwick D., Vincent M., Dubay C., Kaiser M. A., Kelly M. P., Lo M., Harris J., Sassard J., Lathrop M., et al. A gene differentially expressed in

the kidney of the spontaneously hypertensive rat cosegregates with increased blood pressure // *J Clin Invest.* - 1993. - Vol. 92, № 2. - P. 1099-1103.

563. Sambrook J., Fritsch E. F., Maniatis T. *Molecular cloning: a laboratory manual.* - Cold Spring Harbor: CSHL Press, 1989. - 1659.

564. Santos L. L., Morand E. F. Macrophage migration inhibitory factor: a key cytokine in RA, SLE and atherosclerosis // *Clin Chim Acta.* - 2009. - Vol. 399, № 1-2. - P. 1-7.

565. Sasaki S., Nishihira J., Ishibashi T., Yamasaki Y., Obikane K., Echigoya M., Sado Y., Ninomiya Y., Kobayashi K. Transgene of MIF induces podocyte injury and progressive mesangial sclerosis in the mouse kidney // *Kidney Int.* - 2004. - Vol. 65, № 2. - P. 469-481.

566. Sato S., Hasegawa M., Fujimoto M., Tedder T. F., Takehara K. Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity // *J. Immunology.* - 2000. - Vol. 165, № 11. - P. 6635-6643.

567. Sauna Z. E., Kimchi-Sarfaty C. Understanding the contribution of synonymous mutations to human disease // *Nat Rev Genet.* - 2011. - Vol. 12, № 10. - P. 683-691.

568. Saxena A., Moshynska O., Sankaran K., Viswanathan S., Sheridan D. P. Association of a novel single nucleotide polymorphism, G(-248)A, in the 5'-UTR of BAX gene in chronic lymphocytic leukemia with disease progression and treatment resistance // *Cancer Lett.* - 2002. - Vol. 187, № 1-2. - P. 199-205.

569. Scandalios J. G. Oxygen Stress and Superoxide Dismutases // *Plant Physiol.* - 1993. - Vol. 101, № 1. - P. 7-12.

570. Schiffrin E. L. The Immune System: Role in Hypertension. // *Can J Cardiol.* - 2013. - Vol. 29, № 5. - P. 543-548.

571. Schlager G. Selection for blood pressure levels in mice // *Genetics.* - 1974. - Vol. 76, № 3. - P. 537-549.

572. Schoonjans K., Peinado-Onsurbe J., Lefebvre A. M., Heyman R. A., Briggs M., Deeb S., Staels B., Auwerx J. PPARalpha and PPARgamma activators

direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene // *EMBO J.* - 1996. - Vol. 15, № 19. - P. 5336-5348.

573. Schreihöfer A. M., Guyenet P. G. The baroreflex and beyond: control of sympathetic vasomotor tone by GABAergic neurons in the ventrolateral medulla // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* - 2002. - Vol. 29, № 5-6. - P. 514-521.

574. Schulz A., Schütten-Faber S., van Es N., Unland J., Schulte L., Kossmehl P., de Heer E., Kreutz R. Induction of albuminuria and kidney damage in SHR by transfer of chromosome 8 from Munich Wistar Fromter rats // *Physiol Genomics.* - 2012. - Vol. 44, № 1. - P. 110-116.

575. Scott N. J., Ellmers L. J., Lainchbury J. G., Maeda N., Smithies O., Richards A. M., Cameron V. A. Influence of natriuretic peptide receptor-1 on survival and cardiac hypertrophy during development. // *Biochim Biophys Acta.* - 2009. - Vol. 1792, № 12. - P. 1175-1184.

576. Seda O., Liska F., Krenova D., Kazdova L., Sedova L., Zima T., Peng J., Pelinkova K., Tremblay J., Hamet P., Kren V. Dynamic genetic architecture of metabolic syndrome attributes in the rat // *Physiol Genomics.* - 2005. - Vol. 21, № 2. - P. 243-252.

577. Sellers K. W., Sun C., Diez-Freire C., Waki H., Morisseau C., Falck J. R., Hammock B. D., Paton J. F., Raizada M. K. Novel mechanism of brain soluble epoxide hydrolase-mediated blood pressure regulation in the spontaneously hypertensive rat // *FASEB J.* - 2005. - Vol. 19, № 6. - P. 626-628.

578. Seltzer W. K., Firminger H., Klein J., Pike A., Fennessey P., McCabe E. R. Adrenal dysfunction in glycerol kinase deficiency // *Biochem Med.* - 1985. - Vol. 33, № 2. - P. 189-199.

579. Seryapina A. A., Shevelev O. B., Moshkin M. P., Markel' A. L. Parameters of Blood Flow in Great Arteries in Hypertensive ISIAH Rats with Stress-Dependent Arterial Hypertension // *Bull Exp Biol Med.* - 2016. - Vol. 161, № 4. - P. 468-471.

580. Shaik J. S., Ahmad M., Li W., Rose M. E., Foley L. M., Hitchens T. K., Graham S. H., Hwang S. H., Hammock B. D., Poloyac S. M. Soluble epoxide hydrolase inhibitor trans-4-[4-(3-adamantan-1-yl-ureido)-cyclohexyloxy]-benzoic

acid is neuroprotective in rat model of ischemic stroke // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - 2013. - Vol. 305, № 11. - P. H1605-1613.

581. Sharma P., Bansal A., Sharma P. C. RNA-seq-based transcriptome profiling reveals differential gene expression in the lungs of Sprague-Dawley rats during early-phase acute hypobaric hypoxia // *Mol Genet Genomics.* - 2015. - Vol. 290, № 6. - P. 2225-2240.

582. Shen L., Peng H., Peng R., Fan Q., Zhao S., Xu D., Morisseau C., Chiamvimonvat N., Hammock B. D. Inhibition of soluble epoxide hydrolase in mice promotes reverse cholesterol transport and regression of atherosclerosis // *Atherosclerosis.* - 2015. - Vol. 239, № 2. - P. 557-565.

583. Silva G. J., Pereira A. C., Krieger E. M., Krieger J. E. Genetic mapping of a new heart rate QTL on chromosome 8 of spontaneously hypertensive rats // *BMC Med Genet.* - 2007. - Vol. 8. - P. 17.

584. 534. Simonetti G. D., Mohaupt M. G., Bianchetti M. G. Monogenic forms of hypertension // *Eur J Pediatr.* - 2012. - Vol. 171, № 10. - P. 1433-1439.

585. Simpkins A. N., Rudic R. D., Schreihof D. A., Roy S., Manhiani M., Tsai H. J., Hammock B. D., Imig J. D. Soluble epoxide inhibition is protective against cerebral ischemia via vascular and neural protection // *Am J Pathol.* - 2009. - Vol. 174, № 6. - P. 2086-2095.

586. Singh M. V., Chapleau M. W., Harwani S. C., Abboud F. M. The immune system and hypertension // *Immunol Res.* - 2014. - Vol. 59, № 1-3. - P. 243-253.

587. Skelton F. R., Bernardis L. L. Effect of age, sex, hypophysectomy and gonadectomy on plasma corticosterone levels and adrenal weights following the administration of ACTH and stress // *Experientia.* - 1966. - Vol. 22, № 8. - P. 551-552.

588. Smirk F. H., Hall W. H. Inherited hypertension in rats // *Nature.* - 1958. - Vol. 182, № 4637. - P. 727-728.

589. Smith T. L., Hutchins P. M. Central hemodynamics in the developmental stage of spontaneous hypertension in the unanesthetized rat // *Hypertension.* - 1979. - Vol. 1, № 5. - P. 508-517.

590. Solberg L. C., Baum A. E., Ahmadiyah N., Shimomura K., Li R., Turek F. W., Takahashi J. S., Churchill G. A., Redei E. E. Genetic analysis of the stress-responsive adrenocortical axis // *Physiol Genomics*. - 2006. - Vol. 27, № 3. - P. 362-369.

591. Solberg Woods L. C., Ahmadiyah N., Baum A., Shimomura K., Li Q., Steiner D. F., Turek F. W., Takahashi J. S., Churchill G. A., Redei E. E. Identification of genetic loci involved in diabetes using a rat model of depression // *Mamm Genome*. - 2009. - Vol. 20, № 8. - P. 486-497.

592. Solberg Woods L. C., Holl K. L., Oreper D., Xie Y., Tsaih S. W., Valdar W. Fine-mapping diabetes-related traits, including insulin resistance, in heterogeneous stock rats // *Physiol Genomics*. - 2012. - Vol. 44, № 21. - P. 1013-1026.

593. Sorg O., Tran C., Carraux P., Didierjean L., Saurat J. Retinol and retinyl ester epidermal pools are not identically sensitive to UVB irradiation and antioxidant protective effect // *Dermatology*. - 1999. - Vol. 199, № 4. - P. 302-307.

594. Spat A., Hunyady L. Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways // *Physiol Rev*. - 2004. - Vol. 84, № 2. - P. 489-539.

595. Spector A. A., Fang X., Snyder G. D., Weintraub N. L. Epoxyeicosatrienoic acids (EETs): metabolism and biochemical function // *Prog Lipid Res*. - 2004. - Vol. 43, № 1. - P. 55-90.

596. St Lezin E., Liu W., Wang N., Wang J. M., Kren V., Zidek V., Zdobinska M., Krenova D., Bottger A., van Zutphen B. F., Pravenec M. Effect of renin gene transfer on blood pressure in the spontaneously hypertensive rat // *Hypertension*. - 1998. - Vol. 31, № 1 Pt 2. - P. 373-377.

597. Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases // *J Pathol*. - 2003. - Vol. 200, № 4. - P. 448-464.

598. STAR Consortium, Saar K., Beck A., Bihoreau M. T., Birney E., Brocklebank D., Chen Y., Cuppen E., Demonchy S., Dopazo J., et al. SNP and

haplotype mapping for genetic analysis in the rat // *Nat Genet.* - 2008. - Vol. 40, № 5. - P. 560-566.

599. Stein V., House D. R., Bredt D. S., Nicoll R. A. Postsynaptic density-95 mimics and occludes hippocampal long-term potentiation and enhances long-term depression // *J Neurosci.* - 2003 -Vol. 23, № 13. - P. 5503-5506.

600. Stikkelbroeck N. M., Oyen W. J., van der Wilt G. J., Hermus A. R., Otten B. J. Normal bone mineral density and lean body mass, but increased fat mass, in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2003. - Vol. 88, № 3. - P. 1036-1042.

601. Stoll M., Cowley A. W. J., Tonellato P. J., Greene A. S., Kaldunski M. L., Roman R. J., Dumas P., Schork N. J., Wang Z., Jacob H. J. A genomic-systems biology map for cardiovascular function // *Science.* - 2001. - Vol. 294, № 5547. - P. 1723-1726.

602. Stoll M., Kwitek-Black A. E., Cowley A. W. J., Harris E. L., Harrap S. B., Krieger J. E., Printz M. P., Provoost A. P., Sassard J., Jacob H. J. New target regions for human hypertension via comparative genomics // *Genome Res.* - 2000. - Vol. 10, № 4. - P. 473-482.

603. Strazzullo P., Galletti F., Barba G. Altered renal handling of sodium in human hypertension: short review of the evidence // *Hypertension.* - 2003. - Vol. 41, № 5. - P. 1000-1005.

604. Stylianou I. M., Clinton M., Keightley P. D., Pritchard C., Tymowska-Lalanne Z., Bunger L., Horvat S. Microarray gene expression analysis of the Fob3b obesity QTL identifies positional candidate gene Sqle and perturbed cholesterol and glycolysis pathways // *Physiol Genomics.* - 2005. - Vol. 20, № 3. - P. 224-232.

605. Sultanian R., Deng Y., Kaufman S. Atrial natriuretic factor increases splenic microvascular pressure and fluid extravasation in the rat // *J Physiol.* - 2001. - Vol. 533 (Pt 1). - P. 273-280.

606. Szymanska E., Saccenti E., Smilde A. K., Westerhuis J. A. Double-check: validation of diagnostic statistics for PLS-DA models in metabolomics studies // *Metabolomics.* - 2012. - Vol. 8 (Suppl 1). - P. 3-16.

607. Tai M. H., Wang L. L., Wu K. L., Chan J. Y. Increased superoxide anion in rostral ventrolateral medulla contributes to hypertension in spontaneously hypertensive rats via interactions with nitric oxide // *Free Radic Biol Med.* - 2005. - Vol. 38, № 4. - P. 450-462.

608. Tain Y. L., Hsu C. N., Chan J. Y., Huang L. T. Renal Transcriptome Analysis of Programmed Hypertension Induced by Maternal Nutritional Insults // *Int J Mol Sci.* - 2015a. - Vol. 16, № 8. - P. 17826-17837.

609. Tain Y. L., Huang L. T., Chan J. Y., Lee C. T. Transcriptome analysis in rat kidneys: importance of genes involved in programmed hypertension // *Int J Mol Sci.* - 2015b. - Vol. 16, № 3. - P. 4744-4758.

610. Tain Y. L., Lee C. T., Huang L. T. Long-term effects of maternal citrulline supplementation on renal transcriptome prevention of nitric oxide depletion-related programmed hypertension: the impact of gene-nutrient interactions // *Int J Mol Sci.* - 2014. - Vol. 15, № 12. - P. 23255-23268.

611. Takase S., Goda T., Yokogoshi H., Hoshi T. Changes in vitamin A status following prolonged immobilization (simulated weightlessness) // *Life Sci.* - 1992. - Vol. 51, № 18. - P. 1459-1466.

612. Tamashiro K. L., Nguyen M. M., Ostrander M. M., Gardner S. R., Ma L. Y., Woods S. C., Sakai R. R. Social stress and recovery: implications for body weight and body composition // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* - 2007. - Vol. 293, № 5. - P. R1864-1874.

613. Tamma G., Goswami N., Reichmuth J., De Santo N. G., Valenti G. Aquaporins, vasopressin, and aging: current perspectives // *Endocrinology.* - 2015. - Vol. 156, № 3. - P. 777-788.

614. Tamura K., Umemura S., Nyui N., Yamakawa T., Yamaguchi S., Ishigami T., Tanaka S., Tanimoto K., Takagi N., Sekihara H., et al. Tissue-specific regulation of angiotensinogen gene expression in spontaneously hypertensive rats // *Hypertension.* - 1996. - Vol. 27, № 6. - P. 1216-1223.

615. Tanaka T., Yamamoto J., Iwasaki S., Asaba H., Hamura H., Ikeda Y., Watanabe M., Magoori K., Ioka R. X., Tachibana K., et al. Activation of peroxisome

proliferator-activated receptor delta induces fatty acid beta-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 2003. - Vol. 100, № 26. - P. 15924-15929.

616. Tasic I., Lovic D. Hypertension and cardiometabolic disease // *Front Biosci (Schol Ed).* - 2018. - Vol. 10. - P. 166-174.

617. Taylor N. E., Glocka P., Liang M., Cowley A. W. J. NADPH oxidase in the renal medulla causes oxidative stress and contributes to salt-sensitive hypertension in Dahl S rats // *Hypertension.* - 2006. - Vol. 47, № 4. - P. 692-698.

618. Thorp A. A., Schlaich M. P. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome // *J Diabetes Res.* - 2015. - Vol. 2015. - P. 341583.

619. Tizabi Y., Aguilera G. Desensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis following prolonged administration of corticotropin-releasing hormone or vasopressin // *Neuroendocrinology.* - 1992. - Vol. 56, № 5. - P. 611-618.

620. Toland E. J., Yerga-Woolwine S., Farms P., Cicila G. T., Saad Y., Joe B. Blood pressure and proteinuria effects of multiple quantitative trait loci on rat chromosome 9 that differentiate the spontaneously hypertensive rat from the Dahl salt-sensitive rat. // *J Hypertens.* - 2008. - Vol. 26, № 11. - P. 2134-2141.

621. Tomaschitz A., Pilz S., Ritz E., Obermayer-Pietsch B., Pieber T. R. Aldosterone and arterial hypertension // *Nat Rev Endocrinol.* - 2010. - Vol. 6, № 2. - P. 83-93.

622. Tontonoz P., Nagy L., Alvarez J. G., Thomazy V. A., Evans R. M. PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL // *Cell.* - 1998. - Vol. 93, № 2. - P. 241-252.

623. Touyz R. M. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? // *Hypertension.* - 2004. - Vol. 44, № 3. - P. 248-252.

624. Touyz R. M., Tabet F., Schiffrin E. L. Redox-dependent signalling by angiotensin II and vascular remodelling in hypertension // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* - 2003. - Vol. 30, № 11. - P. 860-866.

625. Tran P. V., Georgieff M. K., Engeland W. C. Sodium depletion increases sympathetic neurite outgrowth and expression of a novel TMEM35 gene-derived protein (TUF1) in the rat adrenal zona glomerulosa // *Endocrinology*. - 2010. - Vol. 151, № 10. - P. 4852-4860.
626. Trapnell C., Hendrickson D. G., Sauvageau M., Goff L., Rinn J. L., Pachter L. Differential analysis of gene regulation at transcript resolution with RNA-seq // *Nat Biotechnol*. - 2013. - Vol. 31, № 1. - P. 46-53.
627. Trott D. W., Harrison D. G. The immune system in hypertension // *Adv Physiol Educ*. - 2014. - Vol. 38, № 1. - P. 20-24.
628. Trudel X., Brisson C., Milot A. Job strain and masked hypertension // *Psychosom Med*. - 2010. - Vol. 72, № 8. - P. 786-793.
629. Tschopp T. B., Zucker M. B. Hereditary defect in platelet function in rats // *Blood*. - 1972. - Vol. 40, № 2. - P. 217-226.
630. Tsuji A., Nishikawa T., Mori M., Suda K., Nishimori I., Nishimura M. Quantitative trait locus analysis for chronic pancreatitis and diabetes mellitus in the WBN/Kob rat // *Genomics*. - 2001. - Vol. 74, № 3. - P. 365-369.
631. Tu H., Xu C., Zhang W., Liu Q., Rondard P., Pin J. P., Liu J. GABAB receptor activation protects neurons from apoptosis via IGF-1 receptor transactivation // *J Neurosci*. - 2010. - Vol. 30, № 2. - P. 749-759.
632. Tuck M. L. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension // *Hypertension*. - 1992. - Vol. 19(1 Suppl). - P. I67-77.
633. Tucker D. C., Hunt R. A. Effects of long-term air jet noise and dietary sodium chloride in borderline hypertensive rats // *Hypertension*. - 1993. - Vol. 22, № 4. - P. 527-534.
634. Turak O., Ozcan F., Tok D., Isleyen A., Sokmen E., Tasoglu I., Aydogdu S., Sen N., McFann K., Johnson R. J., Kanbay M. Serum uric acid, inflammation, and nondipping circadian pattern in essential hypertension // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. - 2013. - Vol. 15, № 1. - P. 7-13.

635. Uddin M., Yang H., Shi M., Polley-Mandal M., Guo Z. Elevation of oxidative stress in the aorta of genetically hypertensive mice // *Mech Ageing Dev.* - 2003. - Vol. 124, № 7. - P. 811-817.

636. Ueno T., Tremblay J., Kunes J., Zicha J., Dobesova Z., Pausova Z., Deng A. Y., Sun Y., Jacob H. J., Hamet P. Gender-specific genetic determinants of blood pressure and organ weight: pharmacogenetic approach. // *Physiol Res.* - 2003. - Vol. 52, № 6. - P. 689-700.

637. Unger T., Li J. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* - 2004. - Vol. 5 Suppl 1. - P. S7-10.

638. Vallon V., Grahammer F., Richter K., Bleich M., Lang F., Barhanin J., Volkl H., Warth R. Role of KCNE1-dependent K⁺ fluxes in mouse proximal tubule // *J Am Soc Nephrol.* - 2001. - Vol. 12, № 10. - P. 2003-2011.

639. Van Maldergem L., Hou Q., Kalscheuer V. M., Rio M., Doco-Fenzy M., Medeira A., de Brouwer A. P., Cabrol C., Haas S. A., Cacciagli P., et al. Loss of function of KIAA2022 causes mild to severe intellectual disability with an autism spectrum disorder and impairs neurite outgrowth // *Hum Mol Genet.* - 2013. - Vol. 22, № 16. - P. 3306-3314.

640. van Rodijnen W. F., Korstjens I. J., Legerstee N., Ter Wee P. M., Tangelder G. J. Direct vasoconstrictor effect of prostaglandin E₂ on renal interlobular arteries: role of the EP₃ receptor // *Am J Physiol Renal Physiol.* - 2007. - Vol. 292, № 3. - P. F1094-1101.

641. van Zwieten P. A. Antihypertensive drugs interacting with central imidazoline (I₁)-receptors // *Expert Opin Investig Drugs.* - 1998. - Vol. 7, № 11. - P. 1781-1793.

642. Vaziri N. D., Wang X. Q., Oveisi F., Rad B. Induction of oxidative stress by glutathione depletion causes severe hypertension in normal rats // *Hypertension.* - 2000. - Vol. 36, № 1. - P. 142-146.

643. Verdugo R. A., Farber C. R., Warden C. H., Medrano J. F. Serious limitations of the QTL/microarray approach for QTL gene discovery // *BMC Biol.* - 2010. - Vol. 8. - P. 96.

644. Verseput G. H., Provoost A. P., van Tol A., Koomans H. A., Joles J. A. Hyperlipidemia is secondary to proteinuria and is completely normalized by angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive fawn-hooded rats // *Nephron.* - 1997. - Vol. 77, № 3. - P. 346-352.

645. Vincent M., Sacquet J., Sassard J. The Lyon strains of hypertensive, normotensive and low blood pressure rats // de Jong W., Ed. *Genetic Models of Hypertension.* - Amsterdam - New York - Oxford: Elsevier, 1984. Vol. 4. - P. 314-327.

646. Viridis A., Dell'Agnello U., Taddei S. Impact of inflammation on vascular disease in hypertension // *Maturitas.* - 2014. - Vol. 78, № 3. - P. 179-183.

647. Wagenseil J. E., Mecham R. P. Elastin in large artery stiffness and hypertension // *J Cardiovasc Transl Res.* - 2012. - Vol. 5, № 3. - P. 264-273.

648. Waki H., Gouraud S. S., Maeda M., Paton J. F. Specific inflammatory condition in nucleus tractus solitarii of the SHR: novel insight for neurogenic hypertension? // *Auton Neurosci.* - 2008. - Vol. 142, № 1-2. - P. 25-31.

649. Waki H., Gouraud S. S., Maeda M., Raizada M. K., Paton J. F. Contributions of vascular inflammation in the brainstem for neurogenic hypertension // *Respir Physiol Neurobiol.* - 2011. - Vol. 178, № 3. - P. 422-428.

650. Wang J., Su M., Fan J., Seth A., McCulloch C. A. Transcriptional regulation of a contractile gene by mechanical forces applied through integrins in osteoblasts // *J Biol Chem.* - 2002. - Vol. 277, № 25. - P. 22889-22895.

651. Wang J. L., Cheng H. F., Harris R. C. Cyclooxygenase-2 inhibition decreases renin content and lowers blood pressure in a model of renovascular hypertension // *Hypertension.* - 1999. - Vol. 34, № 1. - P. 96-101.

652. Wang L., Li B., Lu X., Zhao Q., Li Y., Ge D., Li H., Zhang P., Chen S., Chen R., et al. A functional intronic variant in the tyrosine hydroxylase (TH) gene

confers risk of essential hypertension in the Northern Chinese Han population // *Clin Sci (Lond)*. - 2008. - Vol. 115, № 5. - P. 151-158.

653. Wang Q., Huo L., He J., Ding W., Su H., Tian D., Welch C., Hammock B. D., Ai D., Zhu Y. Soluble epoxide hydrolase is involved in the development of atherosclerosis and arterial neointima formation by regulating smooth muscle cell migration // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. - 2015. - Vol. 309, № 11. - P. H1894-1903.

654. Wang Q., Xie Z., Zhang W., Zhou J., Wu Y., Zhang M., Zhu H., Zou M. H. Myeloperoxidase deletion prevents high-fat diet-induced obesity and insulin resistance // *Diabetes*. - 2014. - Vol. 63, № 12. - P. 4172-4185.

655. Wang Y., O'Connell J. R., McArdle P. F., Wade J. B., Dorff S. E., Shah S. J., Shi X., Pan L., Rampersaud E., Shen H., et al. From the Cover: Whole-genome association study identifies STK39 as a hypertension susceptibility gene // *Proc Natl Acad Sci U S A*. - 2009a. - Vol. 106, № 1. - P. 226-231.

656. Wang Y., Tong X., Omoregie E. S., Liu W., Meng S., Ye X. Tetraspanin 6 (TSPAN6) negatively regulates retinoic acid-inducible gene I-like receptor-mediated immune signaling in a ubiquitination-dependent manner // *J Biol Chem*. - 2012. - Vol. 287, № 41. - P. 34626-34634.

657. Wang Y. X., Lee C. H., Tjep S., Yu R. T., Ham J., Kang H., Evans R. M. Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity // *Cell*. - 2003. - Vol. 113, № 2. - P. 159-170.

658. Wang Z., Gerstein M., Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics // *Nat Rev Genet*. - 2009b. - Vol. 10, № 1. - P. 57-63.

659. Wang Z., Moulton J. SNPs, protein structure, and disease // *Hum Mutat*. - 2001. - Vol. 17, № 4. - P. 263-270.

660. Watanabe S., Imaizumi T., Tsuruga K., Aizawa T., Ito T., Matsumiya T., Yoshida H., Joh K., Ito E., Tanaka H. Glomerular expression of myxovirus resistance protein 1 in human mesangial cells: possible activation of innate immunity in the pathogenesis of lupus nephritis // *Nephrology (Carlton)*. - 2013. - Vol. 18, № 12. - P. 833-837.

661. Watanabe T. K., Okuno S., Oga K., Mizoguchi-Miyakita A., Tsuji A., Yamasaki Y., Hishigaki H., Kanemoto N., Takagi T., Takahashi E., et al. Genetic dissection of "OLETF," a rat model for non-insulin-dependent diabetes mellitus: quantitative trait locus analysis of (OLETF x BN) x OLETF // *Genomics*. - 1999. - Vol. 58, № 3. - P. 233-239.

662. Watanabe T. K., Okuno S., Yamasaki Y., Ono T., Oga K., Mizoguchi-Miyakita A., Miyao H., Suzuki M., Momota H., Goto Y., et al. A < 1.7 cM interval is responsible for Dmo1 obesity phenotypes in OLETF rats // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. - 2004. - Vol. 31, № 1-2. - P. 110-112.

663. Watanabe Y., Yoshida M., Yamanishi K., Yamamoto H., Okuzaki D., Nojima H., Yasunaga T., Okamura H., Matsunaga H., Yamanishi H. Genetic analysis of genes causing hypertension and stroke in spontaneously hypertensive rats: Gene expression profiles in the kidneys // *Int J Mol Med*. - 2015. - Vol. 36, № 3. - P. 712-724.

664. Watkins P. A., Maignel D., Jia Z., Pevsner J. Evidence for 26 distinct acyl-coenzyme A synthetase genes in the human genome // *J Lipid Res*. - 2007. - Vol. 48, № 12. - P. 2736-2750.

665. Wayne M. L., McIntyre L. M. Combining mapping and arraying: An approach to candidate gene identification // *Proc Natl Acad Sci U S A*. - 2002. - Vol. 99, № 23. - P. 14903-14906.

666. Ways J. A., Smith B. M., Barbato J. C., Ramdath R. S., Pettee K. M., DeRaedt S. J., Allison D. C., Koch L. G., Lee S. J., Cicila G. T. Congenic strains confirm aerobic running capacity quantitative trait loci on rat chromosome 16 and identify possible intermediate phenotypes // *Physiol Genomics*. - 2007. - Vol. 29, № 1. - P. 91-97.

667. Wendt N., Schulz A., Siegel A. K., Weiss J., Wehland M., Sietmann A., Kossmehl P., Grimm D., Stoll M., Kreutz R. Rat chromosome 19 transfer from SHR ameliorates hypertension, salt-sensitivity, cardiovascular and renal organ damage in salt-sensitive Dahl rats // *J Hypertens*. - 2007. - Vol. 25, № 1. - P. 95-102.

668. Wesseling S., Koeners M. P., Kantouh F., Joles J. A., Braam B. Consequences of perinatal treatment with L-arginine and antioxidants for the renal transcriptome in spontaneously hypertensive rats // *Pflugers Arch.* - 2009. - Vol. 458, № 3. - P. 513-524.

669. White W. B. Cardiovascular effects of the cyclooxygenase inhibitors // *Hypertension.* - 2007. - Vol. 49, № 3. - P. 408-418.

670. Wickman A., Andersson I. J., Jia J., Hedin L., Bergstrom G. Endothelial nitric oxide synthase protein is reduced in the renal medulla of two-kidney, one-clip hypertensive rats // *J Hypertens.* - 2001. - Vol. 19, № 9. - P. 1665-1673.

671. Wiley C. A., Bonneh-Barkay D., Dixon C. E., Lesniak A., Wang G., Bissel S. J., Kochanek P. M. Role for mammalian chitinase 3-like protein 1 in traumatic brain injury // *Neuropathology.* - 2015. - Vol. 35, № 2. - P. 95-106.

672. Willenberg H. S., Bornstein S. R., Dumser T., Ehrhart-Bornstein M., Barocka A., Chrousos G. P., Scherbaum W. A. Morphological changes in adrenals from victims of suicide in relation to altered apoptosis // *Endocr Res.* - 1998. - Vol. 24, № 3-4. - P. 963-967.

673. Winningham-Major F., Staecker J. L., Barger S. W., Coats S., Van Eldik L. J. Neurite extension and neuronal survival activities of recombinant S100 beta proteins that differ in the content and position of cysteine residues // *J Cell Biol.* - 1989. - Vol. 109, № 6 Pt 1. - P. 3063-3071.

674. Witasp A., Nordfors L., Schalling M., Nygren J., Ljungqvist O., Thorell A. Increased expression of inflammatory pathway genes in skeletal muscle during surgery // *Clin Nutr.* - 2009. - Vol. 28, № 3. - P. 291-298.

675. Wu C. C., Gupta T., Garcia V., Ding Y., Schwartzman M. L. 20-HETE and blood pressure regulation: clinical implications // *Cardiol Rev.* - 2014. - Vol. 22, № 1. - P. 1-12.

676. Wu H. F., Yen H. J., Huang C. C., Lee Y. C., Wu S. Z., Lee T. S., Lin H. C. Soluble epoxide hydrolase inhibitor enhances synaptic neurotransmission and plasticity in mouse prefrontal cortex // *J Biomed Sci.* - 2015. - Vol. 22. - P. 94.

677. Xiao B., Harada Y., Kawakami K., Nabika T. A 1.8-Mbp fragment on chromosome 1 affects sympathetic response to stress: evaluation in reciprocal congenic strains between stroke-prone spontaneously hypertensive rat and Wistar-Kyoto rat. // *J Hypertens.* - 2011. - Vol. 29, № 2. - P. 257-265.

678. Xu C. L., Wang Y. Z., Jin M. L., Yang X. Q. Preparation, characterization and immunomodulatory activity of selenium-enriched exopolysaccharide produced by bacterium *Enterobacter cloacae* Z0206 // *Bioresour Technol.* - 2009. - Vol. 100, № 6. - P. 2095-2097.

679. Xu H., Qing T., Shen Y., Huang J., Liu Y., Li J., Zhen T., Xing K., Zhu S., Luo M. RNA-seq analyses the effect of high-salt diet in hypertension // *Gene.* - 2018. - Vol. 677. - P. 245-250.

680. Yagil C., Ben-Ishay D., Yagil Y. Disparate expression of the AVP gene in Sabra hypertension-prone and hypertension-resistant rats // *Am J Physiol.* - 1996. - Vol. 271, № 4 Pt 2. - P. F806-813.

681. Yagil C., Hubner N., Kreutz R., Ganten D., Yagil Y. Congenic strains confirm the presence of salt-sensitivity QTLs on chromosome 1 in the Sabra rat model of hypertension // *Physiol. Genomics.* - 2003. - Vol. 12, № 2. - P. 85-95.

682. Yagil C., Hubner N., Monti J., Schulz H., Sapojnikov M., Luft F. C., Ganten D., Yagil Y. Identification of hypertension-related genes through an integrated genomic-transcriptomic approach // *Circ Res.* - 2005. - Vol. 96, № 6. - P. 617-625.

683. Yagil C., Sapojnikov M., Kreutz R., Katni G., Lindpaintner K., Ganten D., Yagil Y. Salt Susceptibility Maps to Chromosomes 1 and 17 With Sex Specificity in the Sabra Rat Model of Hypertension // *Hypertension.* - 1998. - Vol. 31, № 1. - P. 119-124.

684. Yagil C., Sapojnikov M., Kreutz R., Zurcher H., Ganten D., Yagil Y. Role of chromosome X in the Sabra rat model of salt-sensitive hypertension // *Hypertension.* - 1999. - Vol. 33, № 1 Pt 2. - P. 261-265.

685. Yamada K. M., Olden K. Fibronectins--adhesive glycoproteins of cell surface and blood // *Nature.* - 1978. - Vol. 275, № 5677. - P. 179-184.

686. Yamamoto H., Okuzaki D., Yamanishi K., Xu Y., Watanabe Y., Yoshida M., Yamashita A., Goto N., Nishiguchi S., Shimada K., et al. Genetic analysis of genes causing hypertension and stroke in spontaneously hypertensive rats // *Int J Mol Med*. - 2013. - Vol. 31, № 5. - P. 1057-1065.

687. Yamamoto K., Sokabe T., Matsumoto T., Yoshimura K., Shibata M., Ohura N., Fukuda T., Sato T., Sekine K., Kato S., et al. Impaired flow-dependent control of vascular tone and remodeling in P2X4-deficient mice // *Nat Med*. - 2006. - Vol. 12, № 1. - P. 133-137.

688. Yamazato M., Ohya Y., Nakamoto M., Sakima A., Tagawa T., Harada Y., Nabika T., Takishita S. Sympathetic hyperreactivity to air-jet stress in the chromosome 1 blood pressure quantitative trait locus congenic rats // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. - 2006. - Vol. 290, № 3. - P. R709-714.

689. Yamori Y. Predictive and preventive pathology of cardiovascular diseases // *Acta Pathol Jpn*. - 1989. - Vol. 39, № 11. - P. 683-705.

690. Yamori Y., Okamoto K. Spontaneous hypertension in the rat. A model for human "essential" hypertension // *Verh Dtsch Ges Inn Med*. - 1974. - Vol. 80. - P. 168-170.

691. Yanada M., Kojima T., Ishiguro K., Nakayama Y., Yamamoto K., Matsushita T., Kadomatsu K., Nishimura M., Muramatsu T., Saito H. Impact of antithrombin deficiency in thrombogenesis: lipopolysaccharide and stress-induced thrombus formation in heterozygous antithrombin-deficient mice // *Blood*. - 2002. - Vol. 99, № 7. - P. 2455-2458.

692. Yang B., Brown K. K., Chen L., Carrick K. M., Clifton L. G., McNulty J. A., Winegar D. A., Strum J. C., Stimpson S. A., Pahel G. L. Serum adiponectin as a biomarker for in vivo PPARgamma activation and PPARgamma agonist-induced efficacy on insulin sensitization/lipid lowering in rats // *BMC Pharmacol*. - 2004. - Vol. 4. - P. 23.

693. Yang B., Zhao D., Qian L., Verkman A. S. Mouse model of inducible nephrogenic diabetes insipidus produced by floxed aquaporin-2 gene deletion // *Am J Physiol Renal Physiol*. - 2006. - Vol. 291, № 2. - P. F465-472.

694. Yao B., Xu J., Harris R. C., Zhang M. Z. Renal localization and regulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase // *Am J Physiol Renal Physiol*. - 2008. - Vol. 294, № 2. - P. F433-439.

695. Yee K. M., Struthers A. D. Aldosterone blunts the baroreflex response in man // *Clin Sci (Lond)*. - 1998. - Vol. 95, № 6. - P. 687-692.

696. Yi X., Liao D., Fu X., Zhang B., Wang C. Interaction among CYP2C8, EPHX2, and CYP4A11 Gene Variants Significantly Increases the Risk for Ischemic Stroke in Chinese Populations // *J Atheroscler Thromb*. - 2015. - Vol. 22, № 11. - P. 1148-1157.

697. Yokoi N., Kanazawa M., Kitada K., Tanaka A., Kanazawa Y., Suda S., Ito H., Serikawa T., Komeda K. A non-MHC locus essential for autoimmune type I diabetes in the Komeda Diabetes-Prone rat // *J Clin Invest*. - 1997. - Vol. 100, № 8. - P. 2015-2021.

698. Yoshida M., Watanabe Y., Yamanishi K., Yamashita A., Yamamoto H., Okuzaki D., Shimada K., Nojima H., Yasunaga T., Okamura H., et al. Analysis of genes causing hypertension and stroke in spontaneously hypertensive rats: gene expression profiles in the brain // *Int J Mol Med*. - 2014. - Vol. 33, № 4. - P. 887-896.

699. Yoshihara F., Suga S., Yasui N., Horio T., Tokudome T., Nishikimi T., Kawano Y., Kangawa K. Chronic administration of adrenomedullin attenuates the hypertension and increases renal nitric oxide synthase in Dahl salt-sensitive rats // *Regul Pept*. - 2005. - Vol. 128, № 1. - P. 7-13.

700. Yoshimoto M., Miki K., Fink G. D., King A., Osborn J. W. Chronic angiotensin II infusion causes differential responses in regional sympathetic nerve activity in rats // *Hypertension*. - 2010. - Vol. 55, № 3. - P. 644-651.

701. Yousefipour Z., Newaz M. PPARalpha ligand clofibrate ameliorates blood pressure and vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats // *Acta Pharmacol Sin*. - 2014. - Vol. 35, № 4. - P. 476-482.

702. Yu Y., Fuscoe J. C., Zhao C., Guo C., Jia M., Qing T., Bannon D. I., Lancashire L., Bao W., Du T., et al. A rat RNA-Seq transcriptomic BodyMap across 11 organs and 4 developmental stages // *Nat Commun.* - 2014. - Vol. 5. - P. 3230.

703. Yu Z., Davis B. B., Morisseau C., Hammock B. D., Olson J. L., Kroetz D. L., Weiss R. H. Vascular localization of soluble epoxide hydrolase in the human kidney. // *Am J Physiol Renal Physiol.* - 2004. - Vol. 286, № 4. - P. F720-726.

704. Yu Z., Xu F., Huse L. M., Morisseau C., Draper A. J., Newman J. W., Parker C., Graham L., Engler M. M., Hammock B. D., et al. Soluble epoxide hydrolase regulates hydrolysis of vasoactive epoxyeicosatrienoic acids // *Circ Res.* - 2000. - Vol. 87, № 11. - P. 992-998.

705. Yuan X., Wu Q., Liu X., Zhang H., Xiu R. Transcriptomic profile analysis of brain microvascular pericytes in spontaneously hypertensive rats by RNA-Seq // *Am J Transl Res.* - 2018. - Vol. 10, № 8. - P. 2372-2386.

706. Yugandhar V. G., Clark M. A. Angiotensin III: a physiological relevant peptide of the renin angiotensin system // *Peptides.* - 2013. - Vol. 46. - P. 26-32.

707. Zanzinger J. Mechanisms of action of nitric oxide in the brain stem: role of oxidative stress // *Auton Neurosci.* - 2002. - Vol. 98, № 1-2. - P. 24-27.

708. Zeldin D. C. Epoxygenase pathways of arachidonic acid metabolism // *J Biol Chem.* - 2001. - Vol. 276, № 39. - P. 36059-36062.

709. Zhang H., Cotecchia S., Thomas S. A., Tanoue A., Tsujimoto G., Faber J. E. Gene deletion of dopamine beta-hydroxylase and alpha1-adrenoceptors demonstrates involvement of catecholamines in vascular remodeling. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - 2004. - Vol. 287, № 5. - P. H2106-2114.

710. Zhang L., Summers K. M., West M. J. Cosegregation of genes on chromosome 5 with heart weight and blood pressure in genetic hypertension // *Clin Exp Hypertens.* - 1996. - Vol. 18, № 8. - P. 1073-1087.

711. Zhang L., Xu D., West M. J., Summers K. M. Association of the brain natriuretic peptide gene with blood pressure and heart weight in the rat // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* - 1997. - Vol. 24, № 6. - P. 442-444.

712. Zhang W., Koerner I. P., Noppens R., Grafe M., Tsai H. J., Morisseau C., Luria A., Hammock B. D., Falck J. R., Alkayed N. J. Soluble epoxide hydrolase: a novel therapeutic target in stroke // *J Cereb Blood Flow Metab.* - 2007. - Vol. 27, № 12. - P. 1931-1940.

713. Zhang W., Otsuka T., Sugo N., Ardeshiri A., Alhadid Y. K., Iliff J. J., DeBarber A. E., Koop D. R., Alkayed N. J. Soluble epoxide hydrolase gene deletion is protective against experimental cerebral ischemia // *Stroke.* - 2008. - Vol. 39, № 7. - P. 2073-2078.

714. Zhang W., Victor R. G. Calcineurin inhibitors cause renal afferent activation in rats: a novel mechanism of cyclosporine-induced hypertension // *Am J Hypertens.* - 2000. - Vol. 13, № 9. - P. 999-1004.

715. Zheng M., Shafer S., Liao G., Liu H. H., Peltz G. Computational genetic mapping in mice: the ship has sailed // *Sci Transl Med.* - 2009. - Vol. 1, № 3. - P. 3ps4.

716. Zheng R., Jie S., Hanchuan D., Moucheng W. Characterization and immunomodulating activities of polysaccharide from *Lentinus edodes* // *Int Immunopharmacol.* - 2005. - Vol. 5, № 5. - P. 811-820.

717. Zhong L., Cherry T., Bies C. E., Florence M. A., Gerges N. Z. Neurogranin enhances synaptic strength through its interaction with calmodulin // *EMBO J.* - 2009. - Vol. 28, № 19. - P. 3027-3039.

718. Zhou S. G., Wang P., Pi R. B., Gao J., Fu J. J., Fang J., Qin J., Zhang H. J., Li R. F., Chen S. R., et al. Reduced expression of GSTM2 and increased oxidative stress in spontaneously hypertensive rat // *Mol Cell Biochem.* - 2008. - Vol. 309, № 1-2. - P. 99-107.

719. Zhou T., Huang C., Chen Y., Xu J., Shanbhag P. D., Chen G. Methamphetamine regulation of sulfotransferase 1A1 and 2A1 expression in rat brain sections // *Neurotoxicology.* - 2013. - Vol. 34. - P. 212-218.

720. Zhou W., Guan Q., Kwan C. C., Chen H., Gleave M. E., Nguan C. Y., Du C. Loss of clusterin expression worsens renal ischemia-reperfusion injury // *Am J Physiol Renal Physiol.* - 2010. - Vol. 298, № 3. - P. F568-578.

721. Zhou X. J., Vaziri N. D., Zhang J., Wang H. W., Wang X. Q. Association of renal injury with nitric oxide deficiency in aged SHR: prevention by hypertension control with AT1 blockade // *Kidney Int.* - 2002. - Vol. 62, № 3. - P. 914-921.

722. Zhu H., Poole J., Lu Y., Harshfield G. A., Treiber F. A., Snieder H., Dong Y. Sympathetic nervous system, genes and human essential hypertension // *Curr Neurovasc Res.* - 2005. - Vol. 2, № 4. - P. 303-317.

723. Zicha J., Dobesova Z., Zidek V., Silhavy J., Simakova M., Mlejnek P., Vaneckova I., Kunes J., Pravenec M. Pharmacogenetic analysis of captopril effects on blood pressure: possible role of the Ednrb (endothelin receptor type B) candidate gene // *Physiol Res.* - 2014. - Vol. 63, № 2. - P. 263-265.

724. Zoccal D. B., Machado B. H. Coupling between respiratory and sympathetic activities as a novel mechanism underpinning neurogenic hypertension // *Curr Hypertens Rep.* . - 2011. - Vol. 13, № 3. - P. 229-236.

725. Zubcevic J., Waki H., Raizada M. K., Paton J. F. Autonomic-immune-vascular interaction: an emerging concept for neurogenic hypertension // *Hypertension.* - 2011. - Vol. 57, № 6. - P. 1026-1033.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Таблица П.1

Праймеры, использованные для проведения ПЦР в реальном времени

Символ гена	праймеры, 5'--->3'		Длина ПЦР фрагмента, bp	Температура отжига, °C
	прямые	обратные		
<i>Acsм3</i>	CTGCCTACCGGATGCTT	CACAGATCAGCACCGTTTC	174	63
<i>Adra1b</i>	ССААААССТТGGGCATTGTA	TAGATGATGGGATTGAGGCA	166	64
<i>Agt</i>	CCTCGCTCTCTGGACTTATC	CAGACACTGAGGTGCTGTTG	206	63
<i>Avpr1a</i>	CCTTTGTGATTGTAAGCGCC	CAGCATGGGAAACTTTGGAC	220	64
<i>Chi3l1</i>	CTCTCAAGACCAGAAACCCC	GATCCAGTCCATCAAAGCCA	165	62
<i>Comt</i>	CTTGACCACTGGAAAGACCG	CGATGACGTTGTCAGCTAGGA	100	61
<i>Cst3</i>	ССААТGGTCCCTTACTTGTTT	GCAGCTTCTTTACTGTCTCC	114	62
<i>Cyp11b1</i>	CATGGAAGCCAGCCATTTTGT	GTGAATGTCACGCTCTCAGGT	84	62
<i>Cyp11b2</i>	TGTGGCAGCACTAATAACTCA	GCCAGCTCAAAAAGGGTCA	126	62
<i>Ephx2</i>	TTTCTTGGAGGTACCAGATCC	CAGTCATGGCCAATGAACAC	193	62
<i>F2r</i>	CTTCCCGCGTTCCTATGAGA	TTAAGTAGACTGCCCTGCC	183	62
<i>Gabbr1</i>	CGAACCATTGAGACTTTTGCC	GACACGCTCTTGGTTTCGTA	179	62
<i>Gapdh*</i>	GTGCCAGCCTCGTCTCATA	TCGTTGATGGCAACAATGTCC	123	62-64

<i>Igf1</i>	GCTTTTACTTCAACAAGCCCA	GGAGCACAGTACATCTCCAG	124	63
<i>Hpgd</i>	TATTTCTTCAATAGCAGGGCTCA	TCAGTCTCACACCGCTTTTC	131	63
<i>Hsd11b2</i>	CAAGACAGAGGCAGTGACTAAT	CCCATGCAAGTGCTCAATG	121	62
<i>Ltbp2</i>	AGCCTCGCCTCCTTTTTATC	AGCGACTTCGTGTTTTGTCT	202	62
<i>Mpo</i>	CGCCCAACAACATTGACATC	TCTCCACCAAAACCTATCG	138	63
<i>Ppia*</i>	TTCCAGGATTCATGTGCCAG	CTTGCCATCCAGCCACTC	206	62-64
<i>Rcan1</i>	ACTGTACTTTGCCAGACTTTA	GCGTGTAGCTCGTACTTCTC	198	63
<i>Rpl30*</i>	CATCTTGGCGTCTGATCTTG	TCAGAGTCTGTTTGTACCCC	143	61-64
<i>S100b</i>	CTTCCTGGAGGAAATCAAAGAG	CATGGAGACGAAGGCCATAAA	112	63
<i>Serpine1</i>	AAAGGTCAAGATCGAGGTGAA	GAAGAGGATTGTCTCTGTTGGA	151	63
<i>Serpine2</i>	AGTGACAACCTGCAATCCTAAT	GAGTCTCTCTTCGGAGCAAA	189	62
<i>Sms</i>	GTGAAGCGATTACCACCCATA	CCAAGTCACTCTCTGCCAAAT	205	63-65
<i>Tlr3</i>	AGAAGACGCTACAGCTTTCC	TGCAGTCAGCTACGTTGTAT	207	63
<i>Tmem35a</i>	GGACTATCAAGTTGACCCCA	AGGGTCATGACAATGCCACA	172	61-63

* - гены сравнения.

Таблица П.2

Группы генов, дифференциально экспрессирующихся в стволе мозга крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев и описываемые терминами Gene Ontology, относящимися к биологическим процессам, которые могут быть ассоциированы с развитием гипертонии у крыс НИСАГ

Термины Gene Ontology	Число генов	PValue	Символы генов
hormone metabolic process	12	1.05E-06	<i>Aldh1a1, Rbp4, Ttr, Aldh1a2, Cyp11a1, Star, Cyp11b1, Sult1a1, Cyp11b2, Igf2, Bmp6, Retsat</i>
response to oxygen-containing compound	37	4.37E-05	<i>Rbp4, Ltbp1, Adcy2, Star, Cyp11b1, Cyp11b2, Il18, Rpl15, Mgmt, Col3a1, Aldh1a1, Aldh1a2, Gstm2, Casp4, Gpx3, Col6a3, Fn1, Cyp11a1, Cckbr, Cryab, Acer2, Lgals1, Igf2, Hba2, Rmi1, Itpr1, Nfkbil1, Abcg2, P2ry12, P2rx4, Ifi27, Neurod1, Colla1, Igfbp2, F2r, Bmp6, Cbs</i>
regulation of blood pressure	10	1.09E-04	<i>P2rx4, Acta2, Sult1a1, Cyp11b2, Ephx2, Npr1, Gucyla3, Hba2, F2r, Aoc3</i>
blood circulation	15	1.65E-04	<i>Acta2, Il18, Cyp11b2, Ephx2, Npr1, Hba2, Itpr1, Tnnt2, P2rx4, Pkp2, Sult1a1, Gucyla3, F2r, Aoc3, Cbs</i>
response to organic substance	50	1.70E-04	<i>Ltbp1, Adcy2, Star, Cyp11b1, Cyp11b2, Il18, Rpl15, Tlr3, Gstm2, Casp4, Mcm7, Sult1a1, Lcat, Gpx3, Gucyla3, Mx2, Cyp11a1, Cckbr, Cryab, Rmi1, Bgn, Ptgds, Colla1, Rbp4, Mgmt, Col3a1, Paqr5, Aldh1a1, Aldh1a2, Col6a3, Fn1, Lgals1, Acer2, Chi3l1, Igf2, Hba2, Nfkbil1, Itpr1, Abcg2, P2ry12, P2rx4, Ifi27, Sdf2l1, Irf7, Neurod1, Igfbp2, Il3ra, F2r, Bmp6, Cbs</i>
response to corticosteroid	12	1.91E-04	<i>Cyp11a1, Ptgds, Star, Cyp11b1, Sult1a1, Lcat, Gpx3, Colla1, Igfbp2, Abcg2, Bmp6, Fn1</i>
response to lipid	26	2.31E-04	<i>Rbp4, Ltbp1, Adcy2, Star, Cyp11b1, Il18, Paqr5, Aldh1a1, Aldh1a2, Lcat, Sult1a1, Gpx3, Fn1, Cyp11a1, Cryab, Acer2, Igf2, Hba2, Nfkbil1, Abcg2, Ifi27, Ptgds, Colla1, Igfbp2, Bmp6, F2r</i>
retinol metabolic process	5	2.80E-04	<i>Aldh1a1, Rbp4, Ttr, Aldh1a2, Retsat</i>
lipid metabolic process	25	4.15E-04	<i>Rbp4, Enpp6, Acadsb, Cyp11a1, Star, Cyp11b1, Cyp11b2, Acer2, Ephx2, Igf2, Cbr4, Abhd1, Pnpla1, Aldh1a1, Aldh1a2, Ttr, Cyp2j10, Ptgds, Sult1a1, Lcat, Hao2, Pla2g3, Bmp6, Retsat, Neu4</i>

regulation of hormone levels	15	4.16E-04	<i>Rbp4, Cyp11a1, Cckbr, Star, Cyp11b1, Cyp11b2, Igf2, Itpr1, Aldh1a1, Aldh1a2, Ttr, Sult1a1, Neurod1, Bmp6, Retsat</i>
response to mechanical stimulus	11	5.60E-04	<i>Ltbp1, Casp4, Il18, Cyp11b2, Col3a1, Chi3l1, Tlr3, Igf2, Colla1, Igfbp2, Bmp6</i>
oxygen transport	4	6.56E-04	<i>LOC100134871, LOC689064, Hbb-b1, Hba2</i>
response to stress	52	9.24E-04	<i>Rpl17, Ltbp1, Star, Cyp11b1, Cyp11b2, Il18, Tlr3, Sdc4, Gstm2, Casp4, Mcm7, Gpx3, Gucy1a3, Mx2, Clca1, Cyp11a1, Cckbr, Cryab, Grhl3, Flna, RT1-A1, Serpinb6, Colla1, Aoc3, Fmod, Mgmt, Col3a1, Ninj2, Epb41l4b, Aldh1a1, Fn1, Ercc2, Lyz2, Lgals1, Chi3l1, Ephx2, Igf2, Hba2, RT1-S3, Nfkbil1, Itpr1, P2ry12, P2rx4, Cadps2, Slc7a2, Sdf2l1, Irf7, Myh11, Mertk, F2r, Bmp6, Cbs</i>
extracellular matrix organization	9	1.00E-03	<i>Reck, Fmod, Capg, Col3a1, Myh11, Vtn, Colla1, Ercc2, Fn1</i>
transport	60	1.27E-03	<i>Star, Slc22a15, Il18, Atp10a, Tlr3, Vtn, Sdc4, Hook1, Gstm2, Ttr, Casp4, Lcat, Slc35d3, Slc1a6, Jhy, Hbb-b1, Slc22a2, Slc7a15, Clca1, Cckbr, Cryab, Flna, Tnnt2, Cbln1, Grm2, Ptgds, Colla1, Pla2g3, Thoc3, Aoc3, Rbp4, LOC100134871, Slc25a48, Fn1, Rhobtb3, Gabrd, Gabra6, Abca8a, Slc6a13, Exph5, Chi3l1, Rufy1, LOC689064, Hba2, Mal, RT1-S3, Itpr1, Abcg2, P2ry12, P2rx4, Ifi27, Cadps2, Pkp2, Slc7a2, Neurod1, Slc13a3, Slc13a4, Mertk, Bmp6, F2r</i>
response to retinoic acid	7	2.73E-03	<i>Aldh1a1, Rbp4, Aldh1a2, Acer2, Colla1, Igfbp2, Bmp6</i>
response to extracellular stimulus	15	3.36E-03	<i>Rpl17, Gsta3, Ltbp1, Star, Cyp11a1, Cyp11b2, Mgmt, Igf2, Rmi1, Abcg2, Aldh1a2, Cadps2, Colla1, Igfbp2, Cbs</i>
steroid metabolic process	9	3.56E-03	<i>Cyp11a1, Star, Cyp11b1, Sult1a1, Lcat, Cyp11b2, Ephx2, Igf2, Bmp6</i>
cell adhesion	26	4.01E-03	<i>Il18, Col3a1, Rpl15, Ninj2, Vtn, Zbtb16, Epb41l4b, Sdc4, Fat2, Fn1, Pcdhb7, Acer2, Lgals1, Cdhr2, Igf2, RT1-S3, Flna, P2ry12, Cbln1, Pkp1, Pkp2, Capg, Colla1, Mertk, Igfbp2, Aoc3</i>
response to external stimulus	36	4.36E-03	<i>Fmod, Rbp4, Rpl17, Ltbp1, Il16, Star, Cyp11b2, Il18, Mgmt, Col3a1, Tlr3, Aldh1a2, Casp4, Gpx3, Gucy1a3, Sema3b, Mx2, Fn1, Gsta3, Lyz2, Cyp11a1, Acta2, Chi3l1, Igf2, RT1-S3, Rmi1, Nfkbil1, Abcg2, Cadps2, Slc7a2, Colla1, Igfbp2, Aoc3, Bmp6, Cbs, F2r</i>

aldosterone biosynthetic process	3	4.85E-03	<i>Cyp11b1, Cyp11b2, Bmp6</i>
response to steroid hormone	13	5.06E-03	<i>Cyp11a1, Star, Cyp11b1, Paqr5, Abcg2, Ptgds, Lcat, Sult1a1, Gpx3, Colla1, Igfbp2, Fn1, Bmp6</i>
cellular response to chemical stimulus	39	5.65E-03	<i>Ltbp1, Adcy2, Star, Il16, Cyp11b1, Cyp11b2, Il18, Mgmt, Col3a1, Tlr3, Paqr5, Aldh1a2, Gstm2, Mcm7, Casp4, Gstm4, Sult1a1, Fn1, Gsta3, Clca1, Cyp11a1, Acer2, Lgals1, Chi3l1, Igf2, Itpr1, Nfkbil1, Abcg2, P2ry12, P2rx4, Bgn, Irf7, Sdf2l1, Neurod1, Colla1, Igfbp2, Il3ra, Cbs, Bmp6</i>
organic substance transport	36	5.92E-03	<i>Rbp4, Star, Il18, Atp10a, Tlr3, Ttr, Casp4, Slc1a6, Lcat, Slc35d3, Slc22a2, Fn1, Slc7a15, Cckbr, Slc6a13, Exph5, Rufy1, Chi3l1, Mal, RT1-S3, Flna, Itpr1, Abcg2, P2ry12, Ifi27, Cbln1, Grm2, Slc7a2, Neurod1, Slc13a3, Colla1, Pla2g3, Thoc3, Aoc3, Bmp6, F2r</i>
response to vitamin	7	6.15E-03	<i>Aldh1a2, Ltbp1, Cyp11a1, Mgmt, Colla1, Abcg2, Cbs</i>
glucocorticoid biosynthetic process	3	7.88E-03	<i>Cyp11a1, Cyp11b1, Cyp11b2</i>
lipid homeostasis	6	7.95E-03	<i>Acadsb, Pkp2, Il18, Lcat, Ephx2, Pnplal</i>
collagen biosynthetic process	4	8.86E-03	<i>Ltbp1, Il18, Colla1, F2r</i>
vascular process in circulatory system	7	1.29E-02	<i>P2rx4, Acta2, Il18, Npr1, Gucyl1a3, F2r, Cbs</i>
regulation of muscle contraction	6	1.32E-02	<i>Tnnt2, P2rx4, Tnnt1, Pkp2, Gucyl1a3, F2r</i>
blood vessel remodeling	4	1.33E-02	<i>Bgn, Il18, Flna, Cbs</i>
response to inorganic substance	14	1.48E-02	<i>Star, Cyp11a1, Cryab, Il18, Hba2, Abcg2, Tnnt2, Gstm2, Lcat, Gpx3, Colla1, Igfbp2, Bmp6, Fn1</i>
response to folic acid	3	1.58E-02	<i>Mgmt, Abcg2, Cbs</i>
response to hormone	19	1.58E-02	<i>Rbp4, Ltbp1, Cckbr, Star, Cyp11a1, Cyp11b1, Cyp11b2, Il18, Igf2, Abcg2, Paqr5, Ptgds, Lcat, Sult1a1, Gpx3, Colla1, Igfbp2, Fn1, Bmp6</i>
cholesterol metabolic process	5	1.63E-02	<i>Cyp11a1, Star, Cyp11b1, Lcat, Cyp11b2</i>
amino acid transport	5	1.68E-02	<i>Slc7a15, Slc7a2, Slc1a6, Slc6a13, Slc13a3</i>
response to oxidative stress	11	1.86E-02	<i>Aldh1a1, Cyp11a1, Star, Cryab, Il18, Mgmt, Gpx3, Hba2, Colla1, Ercc2, Fn1</i>

response to nitrogen compound	20	1.89E-02	<i>Rbp4, Cyp11a1, Cckbr, Star, Cyp11b1, Cyp11b2, Il18, Mgmt, Col3a1, Tlr3, Igf2, Itpr1, Abcg2, P2ry12, Gstm2, P2rx4, Casp4, Colla1, Fn1, Cbs</i>
muscle contraction	8	1.90E-02	<i>Tnnt2, P2rx4, Tnnt1, Pkp2, Acta2, Myh11, Gucy1a3, F2r</i>
response to endogenous stimulus	28	1.99E-02	<i>Rbp4, Ltbp1, Star, Cyp11b1, Cyp11b2, Il18, Mgmt, Col3a1, Paqr5, Gstm2, Casp4, Mcm7, Lcat, Sult1a1, Gpx3, Fn1, Cckbr, Cyp11a1, Igf2, Itpr1, Abcg2, P2ry12, P2rx4, Ptgds, Colla1, Igfbp2, Bmp6, Cbs</i>
secretion	19	2.02E-02	<i>Rbp4, Cckbr, Exph5, Chi3l1, RT1-S3, Sdc4, Itpr1, P2ry12, Cbln1, Grm2, Casp4, Cadps2, Jhy, Neurod1, Mertk, Pla2g3, Fn1, Bmp6, F2r</i>
regulation of cell adhesion	13	2.04E-02	<i>Il18, Lgals1, Acer2, Vtn, Igf2, Colla1, RT1-S3, Epb41l4b, Zbtb16, Sdc4, Igfbp2, Flna, Fn1</i>
chemical homeostasis	19	2.10E-02	<i>Rbp4, Acadsb, Cckbr, Star, Lgals1, Il18, Ephx2, Grhl3, Pnpla1, Rmi1, Itpr1, Gstm2, P2rx4, Pkp2, Lcat, Neurod1, Fn1, Bmp6, F2r</i>
regulation of transport	28	2.13E-02	<i>Rbp4, Cckbr, Cryab, Il18, Exph5, Rufy1, Tlr3, Vtn, RT1-S3, Sdc4, Flna, Itpr1, Abcg2, P2ry12, Tnnt2, Gstm2, P2rx4, Ifi27, Casp4, Grm2, Cadps2, Pkp2, Slc35d3, Mertk, Aoc3, Fn1, F2r, Bmp6</i>
response to abiotic stimulus	21	2.47E-02	<i>Rbp4, Clca1, Ltbp1, Star, Cyp11a1, Cryab, Cyp11b2, Il18, Mgmt, Col3a1, Chi3l1, Tlr3, Igf2, Itpr1, Casp4, Serpinb6, Colla1, Igfbp2, Ercc2, Bmp6, Cbs</i>
regulation of immune system process	20	2.52E-02	<i>Rbp4, RGD1562378, Lgals1, Il18, Col3a1, Tlr3, Igf2, RT1-S3, Zbtb16, Nfkbil1, Itpr1, RT1-A2, P2ry12, RT1-A1, Slc7a2, Hoxb8, Irf7, Mertk, Igfbp2, Aoc3</i>
regulation of blood vessel size	6	2.68E-02	<i>P2rx4, Acta2, Npr1, Gucy1a3, F2r, Cbs</i>
oxidation-reduction process	17	2.78E-02	<i>Ndufa10l1, Acadsb, Cyp11a1, Cyp11b1, Pyroxd2, Cyp11b2, Cbr4, Igf2, Aldh1a1, Cyp4x1, Aldh1a2, Tp53i3, Cyp2j10, Hao2, Gpx3, Retsat, Aoc3</i>
response to hydrogen peroxide	6	2.80E-02	<i>Cyp11a1, Star, Cryab, Il18, Hba2, Colla1</i>
regulation of cell migration	14	2.85E-02	<i>Reck, Il18, Col3a1, Vtn, Epb41l4b, Sdc4, Flna, P2ry12, Pkp2, Sema3b, Colla1, F2r, Fn1, Aoc3</i>
reactive oxygen species metabolic process	7	3.08E-02	<i>P2rx4, Slc7a2, Cryab, Il18, Gpx3, Hba2, Cbs</i>
lipid biosynthetic process	11	3.11E-02	<i>Aldh1a1, Aldh1a2, Cyp11a1, Ptgds, Star, Cyp11b1, Acer2, Cyp11b2, Cbr4, Igf2, Bmp6</i>
tissue remodeling	6	3.17E-02	<i>Bgn, Il18, Mertk, Flna, F2r, Cbs</i>

programmed cell death	26	3.34E-02	<i>Fhit, Star, Il18, Mgmt, Tlr3, Zbtb16, Aldh1a1, Aldh1a2, Casp4, Fn1, Ercc2, Cckbr, Cryab, Acer2, Lgals1, Chi3l1, Mal, Itpr1, Flna, P2rx4, Sdf2l1, Neurod1, Mertk, Bmp6, Cbs, F2r</i>
cellular response to interferon-gamma	4	3.40E-02	<i>Star, Cyp11b1, Il18, Tlr3</i>
nitrogen compound transport	13	3.53E-02	<i>P2ry12, Rbp4, Ttr, Slc7a15, Cckbr, Slc7a2, Slc1a6, Slc6a13, Neurod1, Slc13a3, Thoc3, Slc22a2, Itpr1</i>
cellular response to lipopolysaccharide	6	3.93E-02	<i>Cyp11a1, Star, Il18, Nfkbil1, Bmp6, Fn1</i>
hindbrain development	6	3.93E-02	<i>Aldh1a2, Cbln1, Cyp11a1, Neurod1, Flna, Cbs</i>
regulation of secretion by cell	13	4.35E-02	<i>Rbp4, Cckbr, Exph5, RT1-S3, Sdc4, Itpr1, P2ry12, Casp4, Grm2, Cadps2, Bmp6, F2r, Fn1</i>
response to reactive oxygen species	7	4.46E-02	<i>Cyp11a1, Star, Cryab, Il18, Hba2, Colla1, Fn1</i>

Таблица П.3

Группы ДЭГ в гипоталамусе крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев и описываемые терминами Gene Ontology, относящимися к биологическим процессам, которые могут быть ассоциированы с развитием гипертонии у крыс НИСАГ

Термины Gene Ontology	Число генов	PValue	Символы генов
antigen processing and presentation	10	1.80E-07	<i>Cd74, Psmb8, RT1-A1, RT1-A2, RT1-Ba, RT1-Bb, RT1-Da, RT1-Db1, RT1-M3-1, RT1-S3</i>
response to organic substance	21	1.40E-05	<i>Aldh1a2, Cd48, Cga, Cst3, Cyp11b2, Cyp4x1, Grm2, Gstm2, Gstm4, Igf2, Igfbp2, Lcat, P2rx4, Prkcd, Ptgds, Rbp4, RT1-M3-1, Slc6a3, Sult1a1, Tgfb2, Tshb</i>
response to hormone stimulus	15	2.50E-05	<i>Aldh1a2, Cga, Cst3, Cyp11b2, Cyp4x1, Gstm4, Igf2, Igfbp2, Lcat, Prkcd, Ptgds, Rbp4, Sult1a1, Tgfb2, Tshb</i>
response to steroid hormone stimulus	11	6.30E-05	<i>Aldh1a2, Cst3, Cyp4x1, Gstm4, Igf2, Igfbp2, Lcat, Ptgds, Sult1a1, Tgfb2, Tshb</i>
regulation of hormone levels	8	1.70E-04	<i>Aldh1a2, Cga, Cyp11b1, Cyp11b2, Cyp26b1, Rbp4, Retsat, Sult1a1</i>
lipid metabolic process	15	4.30E-04	<i>Abca1, Aldh1a2, Cd74, Cyp11b1, Cyp11b2, Cyp26b1, Cyp4x1, Ephx2, Galc, Lcat, Pnpla1, Ptgds, Rbp4, Retsat, Sult1a1</i>
oxidation reduction	14	6.20E-04	<i>Acad9, Akr1b10, Aldh1a2, Cbr4, Cyp11b1, Cyp11b2, Cyp2j10, Cyp4x1, Leprel2, Plod3, Pyroxd2, Retsat, Rrm2, Sqrdl</i>
immune system process	16	8.50E-04	<i>Alas2, Cd48, Cd74, Prkcd, Psmb8, RT1-A1, RT1-A2, RT1-Ba, RT1-Bb, RT1-Da, RT1-Db1, RT1-M3-1, RT1-S3, Selplg, Tgfb2, Vtn</i>
vitamin A metabolic process	4	1.00E-03	<i>Aldh1a2, Cyp26b1, Rbp4, Retsat</i>
immune response	12	1.10E-03	<i>Cd74, Prkcd, Psmb8, RT1-A1, RT1-A2, RT1-Ba, RT1-Bb, RT1-Da, RT1-Db1, RT1-M3-1, RT1-S3, Vtn</i>
response to vitamin A	5	1.60E-03	<i>Aldh1a2, Igfbp2, Rbp4, Tgfb2, Tshb</i>
endocrine system development	5	2.40E-03	<i>Aldh1a2, Cga, Pitx1, Slc6a3, Tgfb2</i>
regulation of response to stimulus	11	5.90E-03	<i>Igf2, Prkcd, Ptgds, Rbp4, RT1-A1, RT1-A2, RT1-Ba, RT1-Da, RT1-M3-1, Slc6a3, Tgfb2</i>
blood circulation	6	6.20E-03	<i>Cyp11b1, Cyp11b2, Ephx2, P2rx4, Sult1a1, Tnnt2</i>
response to external stimulus	14	7.60E-03	<i>Abca1, Aldh1a2, Cst3, Ephx2, Fn1, Grhl3, Igf2, Igfbp2, P2ry12, Prkcd, Rbp4, Slc6a3, Tgfb2, Tshb</i>

regulation of blood pressure	5	8.20E-03	<i>Cyp11b1, Cyp11b2, Ephx2, P2rx4, Sult1a1</i>
response to stimulus	42	1.10E-02	<i>Abca1, Abcg2, Alas2, Aldh1a2, Cd48, Cd74, Cga, Cst3, Cyp11b2, Cyp4x1, Ephx2, Ercc2, Fn1, Grhl3, Grm2, Gstm2, Gstm4, Igf2, Igfbp2, Lcat, Lyz2, Mx2, P2rx4, P2ry12, Prkcd, Psmb8, Ptgds, Rbp4, RT1-A1, RT1-A2, RT1-Ba, RT1-Bb, RT1-Da, RT1-Db1, RT1-M3-1, RT1-S3, Slc6a3, Sult1a1, Tgfb2, Tnnt2, Tshb, Vtn</i>
metabolic process	55	1.20E-02	<i>Abca1, Acad9, Adamts4, Akr1b10, Alas2, Aldh1a2, Cbr4, Cd74, Cga, Chi3l1, Cpz, Ctss, Cyp11b1, Cyp11b2, Cyp26b1, Cyp2j10, Cyp4x1, Eif3c, Ephx2, Fhit, Fkbp9, Fn1, Foxg1, Galc, Gstm2, Gstm4, Gstt3, Hyal1, Igf2, Lcat, Leprel2, Ltbp2, Lyve1, Lyz2, Man2b2, Mcm7, P2rx4, Pitx1, Plod3, Pnpla1, Prkcd, Psmb8, Ptgds, Pyroxd2, Rbp4, Retsat, RGD1309821, RGD1359290, Rrm2, Slc6a3, Spg7, Sqrdl, Sult1a1, Tgfb2, Ubc</i>
aminoglycan catabolic process	3	1.20E-02	<i>Chi3l1, Hyal1, Lyve1</i>
amine transport	5	1.30E-02	<i>Prkcd, Slc13a3, Slc22a2, Slc6a3, Slc7a15</i>
adaptive immune response	4	1.30E-02	<i>Cd74, Prkcd, RT1-Ba, RT1-Da</i>
catabolic process	14	1.40E-02	<i>Adamts4, Chi3l1, Cyp26b1, Ephx2, Fhit, Galc, Gstm4, Hyal1, Lyve1, Lyz2, Psmb8, Slc6a3, Spg7, Ubc</i>
response to inorganic substance	7	1.50E-02	<i>Cst3, Igfbp2, Lcat, Prkcd, Slc6a3, Tnnt2, Tshb</i>
gland development	6	1.80E-02	<i>Aldh1a2, Cga, Cst3, Pitx1, Slc6a3, Tgfb2</i>
transport	25	2.20E-02	<i>Abca1, Abcg2, Cd74, Cga, Chrn3, Grm2, Lcat, LOC689064, Mal, P2rx4, Prkcd, Ptgds, Rab36, Rbp4, Rufy1, Slc13a3, Slc22a2, Slc28a2, Slc6a3, Slc7a15, Spg7, Stra6, Tgfb2, Thoc3, Tnnt2</i>
catecholamine metabolic process	3	2.20E-02	<i>Slc6a3, Sult1a1, Tgfb2</i>
aldosterone biosynthetic process	2	2.20E-02	<i>Cyp11b1, Cyp11b2</i>
regulation of immune response	7	2.50E-02	<i>Rbp4, RT1-A1, RT1-A2, RT1-Ba, RT1-Da, RT1-M3-1, Tgfb2</i>
response to stress	18	2.70E-02	<i>Alas2, Cd74, Cst3, Cyp11b2, Ephx2, Ercc2, Fn1, Grhl3, Igfbp2, Lyz2, P2rx4, P2ry12, Prkcd, RT1-Ba, RT1-Da, RT1-M3-1, Sult1a1, Tgfb2</i>
alcohol metabolic process	8	3.00E-02	<i>Abca1, Igf2, Lcat, Man2b2, Rbp4, Slc6a3, Sult1a1, Tgfb2</i>
steroid metabolic process	5	3.70E-02	<i>Abca1, Cyp11b1, Cyp11b2, Lcat, Sult1a1</i>
response to metal ion	5	4.40E-02	<i>Igfbp2, Lcat, Slc6a3, Tnnt2, Tshb</i>
aspartate transport	2	4.40E-02	<i>Prkcd, Slc13a3</i>

Таблица П.4

Группы ДЭГ в надпочечниках крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев и описываемые терминами Gene Ontology, относящимися к биологическим процессам, которые могут быть ассоциированы с развитием гипертонии у крыс НИСАГ

Термины Gene Ontology	Число генов	P Value	Символы генов
response to external stimulus	113	1.62E-21	<i>Masp1, Aif1, F13a1, Stat5b, Cxcl12, Shh, Cxcl10, H19, Fntb, Cfp, S1pr3, Cdkn2b, Serpine1, Cfh, Vnn1, Gatm, Pdpn, C4b, Mgp, Serping1, Junb, C1qa, C1qb, Cd36, F5, Cx3cr1, Pdgfra, Hsd11b2, Cartpt, Colla1, Rbp4, Pfkfb1, Abca1, Ada, Ccl6, Ahsg, Slc11a1, Fgg, Rac2, Fgb, Bche, Tek, Fcer1g, Bhlhe40, Entpd2, Fn1, Spp1, Cfb, Ephx2, Itga2, Nr4a3, Gas6, Muc4, Coro1a, Itga6, Sfrp2, Avpr1a, Clec7a, Crym, Plau, Arsb, Ppard, Crp, Pparg, Hp, Ednrb, Slc1a3, Plcb4, Map1lc3a, Ptges, Hmox1, Serpina1, Lbp, Tiel, Coll1a1, Cyr61, Kcnma1, Slit2, Prkcb, Serpina3n, Pllp, Pros1, Alpl, Pldn, Shroom3, C3, C6, Fcnb, Il4ra, Dcn, Vcam1, Il10rb, Fcgr1a, Etv1, Thbs1, Nefl, Acsl3, Cebpa, Slc8a1, Igf1, Anxa5, Adipoq, Sod2, Rps6ka5, Ccl11, Cyba, Tfrc, Dusp1, Jak2, Alox5, Mphosph8, F2r, Vldlr</i>
response to hormone stimulus	67	1.28E-11	<i>Arsb, Dlc1, Adcy3, Adcy4, Adcy2, Ldlr, Aif1, Slc9a3, Pparg, Stat5b, Foxo1, Hp, Aqp1, Cxcl12, Shh, H19, Eif4ebp1, Gstm4, Hmox1, Lcat, Gng2, Serpina1, Fas, Kcnma1, Gatm, Strn3, Mgp, Ptpn, Cdo1, Junb, Retn, C1qb, Serpina3n, Cd36, Pdgfra, Wfdc1, Hsd11b2, Colla1, Steap2, Alpl, Rbp4, Hmgb1, Pfkfb1, Gcgr, Ahsg, Sorbs1, Bche, Tek, Nefl, Pik3r1, Spp1, Cebpa, Hcls1, Igf1, Itga2, Ucp1, Nr4a3, Adipoq, Muc4, Pck1, Rerg, Dusp1, Avpr1a, Fabp4, Jak2, Crym, Vldlr</i>
acute inflammatory response	25	2.88E-11	<i>Masp1, C3, C6, Crp, Stat5b, Fcnb, Hp, Ahsg, Cfp, Vcam1, Ptges, Fcgr1a, Cfh, Vnn1, Serpina1, Lbp, Fn1, Cebpa, C4b, Cfb, Ephx2, Serping1, C1qa, C1qb, Tfrc</i>
response to stress	130	5.66E-11	<i>Masp1, Aif1, F13a1, Stat5b, Cxcl12, Shh, H19, Cxcl10, Fntb, Cfp, S1pr3, Mutyh, Plod2, Serpine1, Cfh, Vnn1, Chrna4, Creb3l1, Fas, Gatm, Pdpn, C4b, Ifi47, Serping1, Ddit4, C1qa, Pnkp, C1qb, F5, Pdgfra, Hsd11b2, Cartpt, Ror2, Tgfb1i1, Colla1, Hmgb1, Il1r1, Pfkfb1, Hspa1a, Chek2, Ada, Cd74, Ahsg, Slc11a1, Adrb3, Dusp19, Fgg, Fgb, Tek, Fcer1g, Entpd2, Spp1, Fn1, Coll18a1, Cfb, Ephx2, Itga2, Gas6, Dnajb9, Avpr1a, Gk, Scara5, Plau, Ppard, Tacr2, Zmat3, Crp, Pparg, Acot2, Hp, RT1-Da, Ednrb, Alas1, Slc1a3, Map1lc3a, Ptges, Hmox1, Serpina1, Lbp, Top2a, Naprt1, Kcnma1, Trap1, Serpina3n, Pllp, Casq1, Pros1, Gadd45a, Wdr46, Pldn, C3, C6, Fcnb, Il4ra, Pml, Dcn, RT1-Ba, Vcam1, Il10rb, Agt, Fcgr1a, Krt8, Tap1, Bcl6, Ercc4, Nefl, Car3, Cebpa, Slc8a1, Lyz2, Hck, Igf1, Cotl1, Anxa5, Adipoq, Sod2, Ccl11, Rps6ka5, Cyba, Tfrc, Dusp1, Hspa4l, Mpo, Jak2, Alox5, Apbb1, Mphosph8, Ifi204, F2r, Vldlr</i>

inflammatory response	39	6.52E-11	<i>Masp1, C3, C6, Fcgb, Il4ra, Stat5b, Crp, Hp, Cxcl10, Ahsg, Cfp, Vcam1, Slc11a1, Slpr3, Fgg, Ptges, Fcgr1a, Hmox1, Cfh, Vnn1, Serpina1, Lbp, Spp1, Fn1, Cebpa, Pdpn, C4b, Cfb, Ephx2, Serping1, C1qa, Ccl11, C1qb, Cyba, Serpina3n, Tfrc, Alox5, Mphosph8, F2r</i>
immune response	56	2.71E-10	<i>Masp1, RT1-Db1, Crp, Skap1, Cxcl12, RT1-Da, Cxcl10, Cfp, Klhl6, Cfh, Vnn1, Lbp, Fas, Fcgr3a, RT1-T24-1, RT1-T24-4, Gbp5, C4b, Serping1, C1qa, RT1-A2, RT1-A1, C1qb, Cx3cr1, Oas1b, Itgal, Il1r1, C3, C6, Fcgb, Il4ra, Endou, Cxcl9, Acp5, RT1-Ba, RT1-DOb, Cd74, Ada, Ccl6, Slc11a1, Fcgr1a, Tap1, Fcer1g, Bcl6, Inpp5d, RT1-M6-2, RT1-CE15, RT1-CE1, Cfb, RT1-S3, Tinagl1, Psmb9, Ccl11, Cyba, Oasl, Cxcl14, Irf7, Cbp</i>
immune system process	79	7.84E-10	<i>Masp1, Aif1, RT1-Db1, Crp, Stat5b, Pparg, Skap1, Cxcl12, RT1-Da, Cbfb, Cxcl10, Cfp, Ednrb, Bak1, Klhl6, Cfh, Chrna4, Vnn1, Lbp, Fas, Fcgr3a, RT1-T24-1, RT1-T24-4, Egr1, Gbp5, C4b, Serping1, RT1-A2, C1qa, C1qb, RT1-A1, Cx3cr1, Oas1b, Wdr46, Itgal, Il1r1, C3, C6, Fcgb, Endou, Il4ra, Pml, Cxcl9, Klrk1, Acp5, Zbtb16, RT1-Ba, RT1-DOb, Ada, Cd74, Ccl6, Mlf1, Vcam1, Slc11a1, Fcgr1a, Tap1, Fcer1g, Bcl6, Inpp5d, RT1-M6-2, Pik3r1, Cebpa, RT1-CE15, RT1-CE1, Cfb, Hcls1, RT1-S3, Tinagl1, Psmb9, Sod2, Ccl11, Cyba, Corola, Oasl, Itga6, Cxcl14, Irf7, Jak2, Cbp, Clec7a, Ifi204</i>
cell adhesion	57	6.26E-09	<i>Dlc1, Ppard, Cadm1, Mybpc1, Zan, Bcan, Postn, Nrcam, Vnn1, Col12a1, Coll1a1, Cdh24, Cyr61, Spon1, Tyro3, Pdpn, Hes1, Cd36, F5, Cd99l2, Ror2, Mia, Itgal, Tnfrsf12a, Itgb11, Cdh6, Cdh8, Vcam1, Igsf11, Cd9, Lgals3bp, Cdh9, Sorbs1, Tnr, Comp, Itgav, Agt, Tek, Thbs1, Mllt4, Thbs4, Fn1, Spp1, Col18a1, Flrt3, Svep1, Itga2, Col5a3, Muc4, Cdh13, Corola, Coll4a1, Itga6, Cdh17, Fbln5, Dsc2, Clec7a</i>
response to steroid hormone stimulus	42	1.01E-08	<i>Arsb, Alpl, Hmgb1, Ldlr, Aif1, Slc9a3, Pparg, Pfkfb1, Stat5b, Hp, Aqp1, Shh, H19, Gstm4, Bche, Hmox1, Lcat, Tek, Serpina1, Fas, Nefl, Pik3r1, Spp1, Cebpa, Kcnma1, Strn3, Igf1, Mgp, Ptpn, Cdo1, Adipoq, Junb, Muc4, C1qb, Cd36, Dusp1, Avpr1a, Pdgfra, Wfdc1, Hsd11b2, Fabp4, Colla1</i>
regulation of cell adhesion	25	1.56E-08	<i>Itgal, Tnc, Stat5b, Ada, Smoc2, Tnr, Tgm2, Bcl6, Col8a1, Pik3r1, Spp1, Cyr61, LOC299312, Gtpbp4, Itga2, Serpini1, Adipoq, Muc4, Cdh13, Egflam, Cd36, Prlr, Itga6, St8sia4, Jak2, Colla1</i>
regulation of immune system process	49	1.58E-08	<i>Masp1, Cadm1, Stat5b, Crp, Skap1, Shh, RT1-Da, Cxcl10, Cfp, Klhl6, Hmox1, Cfh, Vnn1, Fas, Lbp, C4b, Serping1, C1qa, RT1-A2, RT1-A1, C1qb, Rbp4, Itgal, Hmgb1, Pldn, C3, C6, Fcgb, Il4ra, Klrk1, Hspal1, Zbtb16, RT1-Ba, Cd74, Ada, Vcam1, Slc11a1, Fcgr1a, Tap1, Fcer1g, Bcl6, Inpp5d, Pik3r1, Cfb, Itga2, Adipoq, Muc4, Corola, Clec7a, Jak3</i>

regulation of immune response	35	1.85E-08	<i>Rbp4, Cadm1, Masp1, C3, C6, Fcnc, Il4ra, Stat5b, Crp, Klrk1, Hspa1a, RT1-Ba, Skap1, RT1-Da, Ada, Cfp, Slc11a1, Klhl6, Hmox1, Fcgr1a, Tap1, Cfh, Fcer1g, Bcl6, Lbp, Inpp5d, C4b, Cfb, Serping1, Muc4, C1qa, RT1-A2, RT1-A1, C1qb, Jak3, Clec7a</i>
adaptive immune response	18	3.98E-08	<i>C4b, C3, C6, Crp, Serping1, RT1-Ba, Cd74, RT1-Da, C1qa, C1qb, Slc11a1, Klhl6, Irf7, Fcgr1a, Fcer1g, Bcl6, Fas, Inpp5d</i>
response to corticosteroid stimulus	25	9.16E-08	<i>Kcnma1, Cebpa, Alpl, Hmgb1, Aif1, Slc9a3, Pfkfb1, Igf1, Mgp, Hp, Cdo1, Adipoq, Junb, H19, C1qb, Dusp1, Bche, Lcat, Avpr1a, Fabp4, Hsd11b2, Fas, Coll1a1, Nefl, Pik3r1</i>
endocytosis	27	1.49E-07	<i>Ldlr, Gulp1, Slc9a3, Nostrin, Abca1, Shh, Slc11a1, Dab2, Ctnn, Itgav, Fcgr1a, Fcer1g, Ehd1, Hip1, Arc, Hck, Elmo3, Corola, Cd36, Tfrc, Grial, Clec7a, Steap2, Scara5, Sh3gl2, Unc13a, Vldlr</i>
regulation of cell proliferation	66	1.27E-06	<i>Dlc1, Ppard, Aif1, Pparg, Stat5b, Foxo1, Cxcl12, Shh, Cxcl10, Slfn2, H19, Fntb, Ednrb, Arhgap5, Cdkn2b, Ptges, Hmox1, Serpine1, Tgfa, Pdgfc, Hyal1, Gtpbp4, Lifr, Hes1, Pdgfra, Wfdc1, Atpif1, Rbp4, Itgal, Hmgb1, Pml, Zbtb16, Ada, Vcam1, Cd9, Rac2, Agt, Itgav, Pde1a, Tek, Tgm2, Nkx3-1, Bcl6, Inpp5d, LOC299312, Dpt, Col18a1, Cebpa, Hcls1, Igf1, Itga2, Ntn1, Clec11a, Sod2, Rerg, Cyba, Cdh13, Hdac4, Corola, Avpr1a, Fabp4, Jak2, Fabp1, Jak3, Plau, Igfbp5, F2r</i>
regulation of response to external stimulus	26	1.30E-06	<i>Hmgb1, C3, Stat5b, Pparg, Cxcl9, Cxcl12, Ada, Ahsg, Cxcl10, Ednrb, Fcgr1a, Cfh, Tgm2, Fcer1g, Bcl6, Lbp, Spp1, Pdpn, Itga2, Serping1, Slit2, Cdh13, Cartpt, Fabp4, Jak2, F2r</i>
response to stimulus	262	2.23E-06	<i>Adcy3, Dlc1, Adcy4, Adcy2, Cadm1, Masp1, Aif1, Slc9a3, Stat5b, LOC360228, Aqp7, Aqp1, Shh, Actg1, Cfp, S1pr3, Bak1, Plod2, Lcat, Serpine1, Cfh, Creb3l1, Vnn1, Chrna4, Gng2, Fas, RT1-T24-1, RT1-T24-4, Ndufa1011, Gbp5, Gatm, C4b, Pdpn, Strn3, Lifr, Ifi47, Serping1, Cyp2e1, Pptrn, C1qa, RT1-A2, Retn, RT1-A1, C1qb, Pnkp, Cd36, F5, Cx3cr1, Pdgfra, Ror2, Wfdc1, Hsd11b2, Tgfb1i1, Rbp4, Il1r1, Rtp4, Pfkfb1, Acp5, Ppt1, Hspa1a, Chek2, RT1-DOb, Cd74, Ada, Ahsg, Adrb3, Slc11a1, Dusp19, Rac2, Fcer1g, Spp1, Col18a1, Ptgr1, Cfb, Acacb, Tinagl1, Gas6, Abcg1, Abcg2, Rerg, Oasl, Dhfr, Sfrp2, Avpr1a, Gk, Clec7a, Plau, Crym, Arsb, Ppard, Ldlr, RT1-Db1, Zmat3, Pparg, Tas1r1, RT1-Da, Asah2, Ednrb, Map1lc3a, Ptges, Serpina1, Fcgr3a, Coll1a1, Top2a, Naprt1, Cyr61, Kcnma1, Acta2, Slit2, Trap1, Steap2, Gadd45a, Wdr46, Alpl, Pldn, Shroom3, C3, C6, Nnat, Pml, Cxcl9, RT1-Ba, Gcgr, Mt1a, Sorbs1, Il10rb, Agt, Fcgr1a, Col6a2, Etv1, Bcl6, RT1-M6-2, Thbs1, Acsl3, Car3, Lyz2, Slc8a1, Hcls1, Igf1, RT1-S3, Atp1a2, Pck1, Sod2, Rps6ka5, Ccl11, Cdh13, Dusp1, Tfrc, Grial, Aox1, Mt2a, Hspa4l, Usp46, Calm3, Apbb1, Mphosph8, Vldlr, HMGCr, Wfs1, Tusc5, F13a1, Foxo1, Cnp, Cxcl12, H19, Cxcl10, Fntb, Gstm2, Eif4ebp1, Mutyh, Gstm4, Klhl6, Cdkn2b, Cpox, Mx1, Nqo2, Mlxipl, Mgp, Cdo1, Cngal, Junb, Ddit4, Lrat, Oas1b, Cstb, Cartpt, Coll1a1, Xdh, Hmgb1, Itgal,</i>

			<i>Abca1, Ccl6, Fgg, Bche, Fgb, Tek, Bhlhe40, Entpd2, Fn1, Lpl, Cox8b, Ephx2, Itga2, Nr4a3, Ucp1, Psmb9, Muc4, Hdac4, Coro1a, Dnajb9, Cxcl14, S100b, Itga6, Fabp4, Scara5, Tacr2, Crp, Acot2, Gabbr1, Hp, Skap1, Alas1, Plcb4, Slc1a3, Hmox1, Lbp, Tie1, Shc3, Irak2, Egr1, Prkcb, Serpina3n, Plip, Casq1, Prosl, Gstp1, Fcnb, Endou, Il4ra, Dcn, Vcam1, Krt8, Tap1, Inpp5d, Nedd4l, Ercc4, Nefl, Pik3r1, RT1-CE15, Cebpa, Gsta3, RT1-CE1, Hck, Anxa5, Cotl1, Adipoq, Cyba, Irf7, Mpo, Cbp, Jak2, Alox5, Ifi204, F2r</i>
lipid metabolic process	64	6.16E-06	<i>Ppard, Ldlr, Sgms2, HMGCr, Ehhadh, Pparg, Stat5b, Acot2, Shh, Akr1c14, Asah2, Plcb4, Ptges, Smpdl3a, Hmox1, Lcat, Aadacl1, Agpat9, Ip6k2, Gtpbp4, Pdpn, Ugcg, Decr1, Pnpla1, Chpt1, Pnpla8, Cd36, Napepld, Dgat1, Lrat, Dhhrs4, Pla2g7, Hsd11b2, Pla2g2d, Sc5dl, Rbp4, Acadsb, Plbd1, Apoc1, Ppt1, Abca1, Cd74, Acsbg1, Serinc2, Fasn, Acsl3, Pik3r1, LOC299312, Scd1, Lpl, Pla2g16, Osbpl3, Osbpl9, Ephx2, Cidea, Acacb, Adipoq, Abcg1, Pck1, Fabp4, Alox5, Acad11, Vldlr, Retsat, Fabp6</i>
homeostatic process	66	1.37E-05	<i>Ppard, Jph2, Ldlr, Wfs1, Slc9a3, Pparg, Stat5b, Lpar3, Ednrb, Bak1, Aspa, Atp2b4, Slc24a3, Hmox1, Lcat, Serpine1, Chrna4, Tgfa, Fas, Chrna1, Slc4a4, Kcnma1, Prkcb, Cartpt, Plip, Glrx3, Xdh, Rbp4, LOC682967, Acp5, Hspa1a, Ppt1, Abca1, Cd9, Adrb3, Slc11a1, Mt1a, Rac2, Agt, Itgav, Tgm2, Bcl6, Ercc4, Lpl, Slc8a1, Trpc6, Hcls1, Igf1, Itga2, Cidea, Atp1a2, Adipoq, Abcg1, Sod2, Pck1, Coro1a, Slc4a11, Tfrc, Grial, Mt2a, Avpr1a, Fabp4, Jak2, Jak3, Scara5, F2r</i>
extracellular matrix organization	17	1.41E-05	<i>Coll8a1, Mia, Postn, Dcn, Smoc2, Egflam, Comp, Fbln5, Agt, Tnr, Pdgfra, Colla1, Coll1a1, Apbb1, Cyr61, Dpt, Fn1</i>
regulation of inflammatory response	16	1.77E-05	<i>C3, Stat5b, Pparg, Itga2, Serping1, Ada, Ahsg, Ednrb, Fcgr1a, Cfh, Tgm2, Fcer1g, Fabp4, Bcl6, Jak2, Lbp</i>
activation of immune response	17	1.89E-05	<i>Masp1, C4b, Cfb, C3, C6, Fcnb, Crp, Klrk1, Serping1, Skap1, Cfp, C1qa, C1qb, Khlh6, Cfh, Fcer1g, Clec7a</i>
humoral immune response	12	2.18E-05	<i>Cfp, C1qa, C1qb, Masp1, Cfb, C4b, C3, C6, Fcnb, Crp, Cfh, Serping1</i>
regulation of endocytosis	14	2.20E-05	<i>C3, Rufy1, Apoc1, Itga2, Ppt1, Adipoq, Ahsg, Cdh13, Slc11a1, Fcgr1a, Fcer1g, Clec7a, Prosl, Hip1</i>
response to oxygen levels	27	2.90E-05	<i>Kcnma1, Slc8a1, Pdpn, Stat5b, Pml, Acot2, Itga2, Hp, Adipoq, Cxcl12, Shh, Ada, Ddit4, Sod2, Vcam1, Alas1, Tfrc, Plod2, Hmox1, Tek, Pdgfra, Chrna4, Hsd11b2, Serpina1, Fas, Plau, Vldlr</i>
response to hypoxia	25	7.91E-05	<i>Kcnma1, Slc8a1, Stat5b, Acot2, Pml, Itga2, Hp, Adipoq, Cxcl12, Shh, Ada, Ddit4, Sod2, Vcam1, Alas1, Tfrc, Plod2, Hmox1, Tek, Chrna4, Hsd11b2, Serpina1, Fas, Plau, Vldlr</i>

regulation of body fluid levels	17	8.15E-05	<i>Kcnma1, Pldn, Wfs1, C3, F13a1, Serping1, Anxa5, Shh, Fgg, F5, Fgb, Il10rb, Avpr1a, Hsd11b2, Pros1, Entpd2, F2r</i>
transport	151	9.89E-05	<i>LOC690507, Chmp4c, Atp1b2, Ltbp4, Slc9a3, Syt9, Aqp7, Slc7a4, Aqp1, Slc7a5, Shh, Slc7a7, Cxcl10, Bak1, Ttr, Dab2, Slc2a5, Kcnk9, Atp2b4, Slc25a25, Lcat, Kcnk5, Dnajc6, Chrna4, Chrna1, Slc4a4, Slc4a3, Lphn1, Ndufa10l1, Arc, Kcnd3, Pdpn, Cnga1, Cd36, Krt18, Catsper2, Rab15, Cartpt, Coll1a1, Vamp1, Unc13a, Sh3gl2, Abca8, Rbp4, Scn1b, Rtp4, Adhfe1, Apoc1, Kcna3, Ppt1, Nostrin, Abca1, Rims2, Cd74, LOC367275, Slco2a1, Slc11a1, Serinc2, Itgav, Fcer1g, Slc30a3, Stx11, Hap1, Rhobtb3, Hip1, Laptm4b, Abcb9, Cacna2d1, Trpc6, LOC689064, Atp11b, Ucp1, Abcg1, Lgals9, Abcg2, Coro1a, Slc4a11, Slc7a1, Magmas, Pttglip, Avpr1a, Cacna1h, Fabp4, Fabp1, Clec7a, Scara5, Crym, Fabp6, Kcnh1, Ppard, Ldlr, Zmat3, Pparg, Crp, LOC360504, Ap3s1, Slc26a2, Slc1a5, Ctnn, Slc1a3, Slc24a3, Lbp, Gpihbp1, Ramp1, Ip6k2, Kcnma1, Acta2, Clic2, Elmo3, Prkcb, Dgat1, Slc41a1, Pllp, Steap2, Thoc3, Wdr46, Spast, Bid, Pldn, Gulp1, LOC100134871, Pml, Gcgr, Sorbs1, Ly6e, Agt, Fcgr1a, Nup210, Tap1, Bcap29, Abcd2, Bcl6, Ehd1, Vps36, Nefl, Nefm, Myo5b, Slc8a1, Hck, Rufy1, Atp1a2, Preb, Cyba, Tfrc, Gria1, Cdh17, Ywhaq, Scn4b, Apol9a, Jak2, F2r, Vldlr</i>
regulation of transport	45	1.15E-04	<i>Rbp4, Cadm1, C3, Wfs1, Slc9a3, Nnat, Apoc1, Lpar3, Syt9, Ppt1, Cxcl12, Shh, Ada, Ahsg, Slc11a1, Bak1, Plcb4, Sorbs1, Fcgr1a, Agt, Hmox1, Itgav, Clqtnf2, Chrna4, Fcer1g, Nedd4l, Hip1, Slc8a1, Cacna2d1, Rufy1, Igf1, Itga2, Cidea, Adipoq, Pkia, Prkcb, Cdh13, Avpr1a, Cartpt, Jak2, Jak3, Clec7a, Apbb1, Pros1, F2r</i>
innate immune response	15	1.46E-04	<i>Il1r1, Masp1, C4b, Cfb, C3, C6, Fcnb, Serping1, Cfp, Clqa, Slc11a1, Cyba, Clqb, Vnn1, Lbp</i>
blood coagulation	13	1.65E-04	<i>Pldn, C3, F13a1, Serping1, Anxa5, Shh, Fgg, F5, Il10rb, Fgb, Pros1, Entpd2, F2r</i>
regulation of apoptosis	59	2.13E-04	<i>Dlc1, Aif1, Wfs1, Zmat3, Stat5b, Foxo1, Shh, Ednrb, Bak1, Map3k9, Hmox1, Vnn1, Tgfa, Fas, Top2a, Twist2, Ip6k2, Kcnma1, Sgk3, Serpinb9, Krt18, Cx3cr1, Cstb, Bid, C6, Pml, Hspa1a, Ppt1, Zbtb16, Chek2, Cd74, Ada, Fcgr1a, Agt, Pde1a, Tgm2, Fcer1g, Bcl6, Inpp5d, Ppp2r2b, Nefl, Pik3r1, Fn1, Hip1, Col18a1, Igf1, Cidea, Adipoq, Cidec, Sod2, Cdh13, Dnajb9, Dusp1, Csrnp3, Bik, Jak2, Apbb1, Ifi204, F2r</i>
ion homeostasis	39	4.22E-04	<i>Ppard, Jph2, Wfs1, Slc9a3, Lpar3, Ppt1, Ednrb, Cd9, Slc11a1, Bak1, Aspa, Atp2b4, Mt1a, Slc24a3, Agt, Hmox1, Itgav, Tgm2, Tgfa, Chrna4, Chrna1, Slc4a4, Kcnma1, Slc8a1, Trpc6, Atp1a2, Adipoq, Prkcb, Sod2, Slc4a11, Tfrc, Gria1, Mt2a, Avpr1a, Pllp, Jak2, Jak3, Scara5, F2r</i>
apoptosis	36	6.30E-04	<i>Dlc1, Bid, Ppard, Ggct, Gulp1, C6, Zmat3, Pml, Ppt1, Shh, Acsbg1, Asah2, Ccl6, Bak1, LOC652955, Krt8, Fas, Unc5c, Inpp5d, Top2a, Hip1, Acta2, Cecr2, Cidea, Elmo3, Ntn1, Ddit4, Cidec, Sod2, Ppm1f, Rassf5, Krt18, Bik, Jak2, Apbb1, F2r</i>

lipid transport	17	6.78E-04	<i>Rbp4, Ppard, Ldlr, Gulp1, Pparg, Atp11b, Apoc1, Abca1, Abcg1, Slco2a1, Cd36, Lcat, Apol9a, Fabp1, Lbp, Gpihbp1, Vldlr</i>
regulation of vesicle-mediated transport	16	8.63E-04	<i>C3, Rufy1, Apoc1, Syt9, Itga2, Ppt1, Adipoq, Ahsg, Cdh13, Slc11a1, Fcgr1a, Hmox1, Fcer1g, Clec7a, Prosl, Hip1</i>
regulation of acute inflammatory response	8	1.01E-03	<i>Ednrb, C3, Fcgr1a, Pparg, Cfh, Fcer1g, Serping1, Lbp</i>
antigen processing and presentation of peptide antigen via MHC class I	7	1.04E-03	<i>RT1-CE15, RT1-A2, RT1-A1, RT1-CE1, Fcgr1a, Fcer1g, RT1-S3, RT1-T24-4, Wdr46</i>
regeneration	16	1.36E-03	<i>Cebpa, Gatm, Pfkfb1, Pparg, Lifr, Igf1, Hp, Nr4a3, Cxcl12, Gas6, Ahsg, Serpine1, Tek, Jak2, Nefl, Plau</i>
regulation of blood pressure	15	1.45E-03	<i>Pparg, Ephx2, LOC360504, Atp1a2, Adipoq, Sod2, Adrb3, Cyba, Ednrb, Agt, Hmox1, Avpr1a, Cartpt, Hsd11b2, Adra1d</i>
blood circulation	19	1.51E-03	<i>Kcnma1, Vip, Acta2, Pparg, Ephx2, LOC360504, Atp1a2, Adipoq, Sod2, Adrb3, Cyba, Ednrb, F5, Agt, Hmox1, Avpr1a, Cartpt, Hsd11b2, Adra1d</i>
vesicle-mediated transport	39	2.07E-03	<i>Ldlr, Gulp1, Slc9a3, Ap3s1, Nostrin, Abca1, Rims2, Gcgr, Shh, Slc11a1, Ctnn, Dab2, Fcgr1a, Itgav, Fcer1g, Dnajc6, Ehd1, Stx11, Hap1, Lphn1, Hip1, Rhobtb3, Arc, Hck, Elmo3, Preb, Coro1a, Krt18, Cd36, Tfrc, Grial, Clec7a, Vamp1, Steap2, Scara5, Sh3gl2, Unc13a, Spast, Vldlr</i>
intracellular signaling cascade	70	2.54E-03	<i>Dlc1, Adcy3, Gnaz, Adcy4, Adcy2, Stat5b, Lpar3, Lpar2, Ednrb, S1pr3, Plcb4, Arhgap5, Atp2b4, Hmox1, Tgfa, Rapgef5, Gng2, Shc3, Gem, Ptpn, Prkcb, Rnd3, Cd36, Vsnl1, Ror2, Cartpt, Rab15, Pde9a, Lrrk2, Lrrk1, Rasd1, Unc13a, Grb14, Pfkfb1, Pml, Chek2, Abca1, Rims2, Gcgr, Necab2, Cd74, Adrb3, Dusp19, Mt1a, Rac2, C1qtnf2, Tek, Tgm2, Rhobtb1, Bcl6, Inpp5d, Pik3r1, Spsb1, Igf1, Rcan2, Rps6ka5, Rasl11b, Cdh13, Rassf5, Prrl, Dusp1, Mt2a, Avpr1a, Ywhaq, Rap1a, Jak2, Jak3, Ifi204, Igfbp5, F2r</i>
regulation of lymphocyte differentiation	10	2.97E-03	<i>Stat5b, Il4ra, Vnn1, Bcl6, Fas, Inpp5d, RT1-Ba, Shh, Ada, Cd74</i>
regulation of response to stress	25	3.80E-03	<i>Cadm1, C3, Stat5b, Pparg, Klrk1, Ada, Ahsg, Ednrb, Fcgr1a, Tap1, Cfh, Tgm2, Fcer1g, Bcl6, Lbp, Spp1, Pdpn, Itga2, Serping1, RT1-A2, RT1-A1, Fabp4, Jak2, Clec7a, Apbb1, F2r</i>
oxidation reduction	49	4.58E-03	<i>HMGCr, Ehhadh, Aldh1l2, Akr1c14, Slc1a3, Plod2, Cpox, Hmox1, LOC367196, Acad9, Loxl1, Nqo2, Ndufa10l1, Sqrdl, Fam149a, Cyp2e1, Decr1, Cdo1, Dhrs4, F5, Akr1b10, Hsd11b2, Leprell, Sc5dl, Xdh, Acadsb, Me3, Me2, Adhfe1, Pah, Fmo6, Fmo1, Fmo3, Fasn, Scd1, Ptgr1,</i>

			<i>Cox8b, Pyroxd2, Cyp4v3, Msrb2, Sod2, Akr1b7, Cyba, Dhfr, Aox1, Phgdh, Aox3, Alox5, Acad11, Retsat</i>
response to insulin stimulus	16	4.77E-03	<i>Dlc1, Rbp4, Pfkfb1, Pparg, Foxo1, Ptprn, Muc4, Pck1, Ahsg, Retn, Eif4ebp1, Cd36, Sorbs1, Hsd11b2, Pik3r1, Vldlr</i>
antigen processing and presentation of peptide antigen via MHC class II	5	5.21E-03	<i>RT1-Db1, Fcer1g, RT1-Ba, RT1-Da, Cd74</i>
regulation of leukocyte activation	18	5.43E-03	<i>Itgal, Pldn, Il4ra, Stat5b, RT1-Ba, Ada, Shh, Cd74, Vcam1, Coro1a, Hmox1, Vnn1, Fcer1g, Bcl6, Fas, Inpp5d, Lbp, Jak3</i>
regulation of adaptive immune response	10	5.88E-03	<i>RT1-A2, Slc11a1, RT1-A1, C3, Fcgr1a, Il4ra, Fcer1g, Bcl6, Hspa1a, Ada, Muc4</i>
calcium ion homeostasis	18	8.25E-03	<i>Slc8a1, Jph2, Trpc6, Wfs1, Lpar3, Atp1a2, Prkcb, Bak1, Ednrb, Atp2b4, Slc24a3, Itgav, Tgm2, Avpr1a, Tgfa, Jak2, Jak3, F2r</i>
regulation of cell communication	68	1.11E-02	<i>Dlc1, Ppard, HMGCr, Tspan6, Lpar3, Syt9, Bcan, Lpar2, Cpeb1, Slc1a3, Cdkn2b, Hmox1, Agpat9, Tgfa, Rapgef5, Tmem101, Lbp, Ramp1, RGD1565043, Irak2, Egr1, Arc, Strn3, Cilp, Psd3, Ddit4, Cartpt, Tgfb1i1, Grb14, Rbp4, Itgal, Cabp1, Nnat, Ppt1, Ada, Cd74, Ahsg, Adrb3, Plekhg3, Dusp19, Bche, Agt, Itgav, C1qtnf2, Tgm2, Nkx3-1, Bcl6, Inpp5d, Bhlhe40, Lgals1, Hcls1, Igf1, Cidea, Itga2, Adipoq, Lgals9, Muc4, Cdh13, Rgs2, S100b, Grial1, Slc7a1, Rgs5, Avpr1a, Usp46, Jak2, Igfbp5, F2r</i>
regulation of neurological system process	19	1.16E-02	<i>Egr1, Arc, Cabp1, LOC360504, Bcan, Itga2, Ppt1, Cpeb1, Ednrb, Slc1a3, S100b, Grial1, Bche, Agt, Avpr1a, Cartpt, Usp46, Bhlhe40, F2r</i>
lipid catabolic process	15	1.20E-02	<i>Lpl, Pla2g16, Acadsb, Ppard, Ehhadh, Plbd1, Ppt1, Decr1, Adipoq, Napepld, Plcb4, Smpdl3a, Aadacl1, Pla2g7, Pla2g2d</i>
regulation of glycolysis	4	1.36E-02	<i>Hdac4, Pfkfb3, Mlxipl, Igf1</i>
regulation of angiogenesis	9	1.38E-02	<i>Cd36, Cx3cr1, Tek, Serpine1, Pml, Tie1, Thbs1, Cyr61, Cxcl10</i>
regulation of ion transport	12	1.40E-02	<i>Bak1, Slc8a1, Cacna2d1, Plcb4, Wfs1, Slc9a3, Igf1, Lpar3, Nedd4l, Jak3, Cxcl12, F2r</i>
regulation of smooth muscle cell proliferation	9	1.66E-02	<i>Cyba, Cdh13, Aif1, Stat5b, Pde1a, Tgm2, Igf1, Itga2, Igfbp5</i>
regulation of homeostatic process	13	1.71E-02	<i>Bak1, Ednrb, Stat5b, Avpr1a, Cartpt, Fcer1g, Inpp5d, Ercc4, Casq1, Ada, Ahsg, Spp1, F2r</i>

regulation of transferase activity	26	1.72E-02	<i>Adcy3, Adcy4, Adcy2, HMGCr, Pfkfb1, Pparg, Lpar3, Lpar2, Cd74, Camkk1, Slc11a1, Serinc2, Dusp19, Cdkn2b, Clqtnf2, Tgfa, Pdgfc, LOC299312, Gtpbp4, Pkia, Prlr, Cartpt, Fabp4, Jak2, Gadd45a, Vldlr, F2r</i>
regulation of innate immune response	8	1.78E-02	<i>RT1-A2, RT1-A1, Cadm1, Stat5b, Tap1, Klrk1, Serping1, Clec7a, Lbp</i>
nitric oxide mediated signal transduction	4	1.80E-02	<i>Cd36, Mt1a, Mt2a, Rasd1</i>
regulation of smooth muscle contraction	7	1.83E-02	<i>Kcnma1, Tacr2, C4b, Itga2, Atp1a2, Ada, F2r</i>
leukocyte activation	20	1.93E-02	<i>Egr1, Itgal, Aif1, Stat5b, Klrk1, Cxcl12, Ada, Cd74, Cbfb, Bak1, Slc11a1, Coro1a, Cx3cr1, Chrna4, Fcer1g, Bcl6, Fas, Lbp, Fcgr3a, Pik3r1</i>
lipid oxidation	7	2.05E-02	<i>Ppard, Acadsb, Cd36, Ehhadh, Pparg, Decr1, Adipoq</i>
response to growth hormone stimulus	4	2.31E-02	<i>Cd36, Stat5b, Jak2, Pik3r1</i>
regulation of calcium ion transport	9	2.34E-02	<i>Bak1, Slc8a1, Cacna2d1, Wfs1, Igf1, Lpar3, Jak3, Cxcl12, F2r</i>
regulation of lipid metabolic process	13	2.47E-02	<i>Kcnma1, Sorbs1, Agt, Stat5b, Pparg, Clqtnf2, Apoc1, Avpr1a, Cidea, Fabp1, Acacb, Adipoq, Abcg1</i>
tyrosine phosphorylation of STAT protein	3	2.55E-02	<i>Jak2, Jak3, F2r</i>
cholesterol transport	6	2.58E-02	<i>Cd36, Ldlr, Lcat, Apoc1, Abca1, Abcg1</i>
regulation of synaptic plasticity	10	2.80E-02	<i>Egr1, Arc, S100b, Grial, Agt, Cabp1, Bcan, Ppt1, Cpeb1, Bhlhe40</i>
regulation of insulin-like growth factor receptor signaling pathway	4	2.89E-02	<i>Cilp, Igf1, Nkx3-1, Igfbp5</i>
regulation of kinase activity	24	3.15E-02	<i>Adcy3, Adcy4, Gtpbp4, Adcy2, HMGCr, Pfkfb1, Lpar3, Lpar2, Pkia, Cd74, Camkk1, Slc11a1, Dusp19, Cdkn2b, Prlr, Clqtnf2, Tgfa, Cartpt, Fabp4, Jak2, Pdgfc, Gadd45a, Vldlr, LOC299312, F2r</i>
regulation of lipase activity	9	3.45E-02	<i>Dlc1, Ednrb, Agt, Apoc1, Tgm2, Lpar3, Jak2, Ppt1, F2r</i>

positive regulation of phosphoinositide 3-kinase cascade	4	3.53E-02	<i>Ppard, Agt, Igf1, Jak2</i>
glucose homeostasis	7	4.10E-02	<i>Rbp4, Wfs1, Pparg, Serpine1, Cartpt, Adipoq, Pck1</i>
regulation of catecholamine secretion	5	4.14E-02	<i>Agt, Cartpt, Chrna4, Cxcl12, Prkcb</i>
regulation of blood vessel size	7	4.47E-02	<i>Kcnma1, Vip, Adrb3, Ednrb, Agt, Adra1d, Sod2</i>
elevation of cytosolic calcium ion concentration	11	4.50E-02	<i>Ednrb, Slc8a1, Jph2, Trpc6, Itgav, Avpr1a, Tgm2, Lpar3, Jak2, Jak3, F2r</i>
JAK-STAT cascade	5	4.70E-02	<i>Prlr, Stat5b, Jak2, Jak3, F2r</i>
carboxylic acid transport	14	4.79E-02	<i>Slc1a5, Serinc2, Slc11a1, Ppard, Cd36, Slc1a3, Pdpn, Slc7a1, Pparg, Fabp1, Slc7a4, Slc7a5, Slc7a7, Slco2a1</i>
regulation of transmission of nerve impulse	16	4.89E-02	<i>Egr1, Arc, Cabp1, Itga2, Bcan, Ppt1, Cpeb1, Slc1a3, S100b, Grial1, Bche, Agt, Avpr1a, Cartpt, Usp46, Bhlhe40</i>
vasculature development	20	4.94E-02	<i>Col18a1, Pdpn, Foxo1, Anpep, Cxcl12, Slit2, Shh, Junb, Bak1, Cdh13, Itgav, Agt, Hmox1, Tek, Tgm2, Tgfa, Tiel, Colla1, Plau, Cyr61</i>
response to water	3	4.98E-02	<i>Col18a1, Krt8, Avpr1a</i>
positive regulation of lipid storage	3	4.98E-02	<i>Lpl, Cd36, Cidea</i>

Таблица П.5

Группы ДЭГ в корковом веществе почек крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев, описываемые терминами Gene Ontology, относящимися к биологическим процессам, которые могут быть ассоциированы с развитием гипертонии у крыс НИСАГ

Термины Gene Ontology	Число генов	P Value	Символы генов
response to hormone stimulus	45	8.77E-10	<i>Abcc2, Adcy1, Adcy3, Adh1, Adra1b, Aif1, Angpt1, Apobec1, Car4, Cdo1, Cryab, Cst3, Cyp4a8, Dmbt1, Eif4ebp1, Fabp4, Fbp1, Gatm, Gclc, Gja1, Gng13, Gng7, Gstm4, Gstm7, Hsd11b2, Igfbp1, Krt19, Mat2a, Mif, Pdxk, Pld1, Ppara, Ppargc1b, Prkcq, Ptgds, Ptk2b, Ptprn, Rbp4, Rcan1, Ren, RGD1566085, Serpinf1, Slc34a2, Sts, Tff3, Tgfb2, Wfdc1</i>
lipid metabolic process	47	3.59E-07	<i>Acaa2, Acadsb, Acly, Acot12, Acsm3, Acsm5, Adh1, Apob, Apoc2, Apoh, Aspg, Comt, Cyp1a1, Cyp24a1, Cyp26b1, Cyp2j4, Cyp4a8, Cyp51, Degs2, Enpp6, Ephx2, Fabp4, Fabp5, G6pc, Gc, Gm2a, Gtpbp4, Hexb, Hpgd, Hsd11b2, Hsd17b1, Hsd17b2, Kit, Mboat2, Mif, P2rx7, Pla2g16, Pla2g7, Pld1, Ppara, Ptgds, Rbp1, Rbp4, Rdh10, Retsat, Sts, Sult4a1</i>
oxidation reduction	43	1.33E-06	<i>Acad9, Acadsb, Adh1, Adhfe1, Akr1b10, Akr1b8, Akr1c12l1, Aldh1b1, Aox1, Cdo1, Chdh, Cyp1a1, Cyp24a1, Cyp2c24, Cyp2d1, Cyp2d5, Cyp2j4, Cyp4a8, Cyp51, D2hgdh, Degs2, Dhfr, Dhfr7, Ero1lb, Fam149a, Gpx2, Hao1, Hpgd, Hsd11b2, Hsd17b1, Hsd17b2, Kmo, Msra, Mthfr, Ndufa10l1, Pyroxd2, Rdh10, Retsat, Sqrdl, Steap4, Tmlhe, Vat1, Xdh</i>
response to external stimulus	51	3.28E-06	<i>Adh1, Aif1, Amot, Angpt1, Apoh, Aqp3, Bhlhe41, Clqa, Clrl, Cacna1a, Casp4, Ccl24, Cfb, Clu, Col3a1, Cst3, Cyp1a1, Cyp24a1, Dmbt1, Ephx2, Etv1, Fabp5, Fga, G6pc, Gatm, Gja1, Hsd11b2, Hsd17b2, Igfbp1, Klkb1, Lsp1, Mbl1, Mif, Mmp9, P2rx7, Pdxk, Ppara, Prkcq, Pros1, Ptk2b, Rbp4, Rcan1, RGD1566085, Serpin1, Serpinf1, Sfrp2, Spn, Tf, Tff3, Tfpi, Tgfb2, Vwf</i>
response to steroid hormone stimulus	26	4.76E-06	<i>Abcc2, Adh1, Adra1b, Aif1, Angpt1, Car4, Cdo1, Cryab, Cst3, Cyp4a8, Dmbt1, Fabp4, Gstm4, Gstm7, Hsd11b2, Krt19, Mif, Pdxk, Ppargc1b, Ptgds, Ptprn, Rcan1, RGD1566085, Serpinf1, Slc34a2, Sts, Tgfb2, Wfdc1</i>

retinoid metabolic process	8	3.02E-05	<i>Adh1, Cyp1a1, Cyp26b1, Cyp2j4, Rbp1, Rbp4, Rdh10, Retsat</i>
hormone metabolic process	14	3.44E-05	<i>Ace, Adh1, Cacna1a, Comt, Cyp1a1, Cyp26b1, Hsd11b2, Hsd17b1, Pcsk5, Rbp1, Rbp4, Rdh10, Ren, Retsat</i>
amine metabolic process	28	4.91E-05	<i>Aadat, Agmat, Arg2, Aspg, Bcat2, Bhmt, Bhmt2, Cacna1a, Cdo1, Comt, Cyp1a1, Dhfr, Dpys, Enpp6, Fabp5, Gatm, Gclc, Gfpt2, Hexb, Hpdl, Kmo, Mat2a, Mthfr, P4ha2, Tgfb2, Tmlhe, Vars, Wdr46</i>
response to abiotic stimulus	29	5.62E-05	<i>Abcc2, Adra1b, Aif1, Apobec1, Bak1, Col3a1, Cryab, Etv1, Eya1, Gclc, Gja1, Gja3, Kit, Kmo, Krt8, Mat2a, Mif, Mmp9, Myof, P2rx7, Pdxk, Prkcq, Ptk2b, Rbm3, Rbp4, Rcan1, RGD1566085, Slc6a18, Sts, Tgfb2</i>
regulation of hormone levels	16	1.19E-04	<i>Abcc2, Ace, Adh1, Cacna1a, Comt, Cyp1a1, Cyp26b1, Glp1r, Hsd11b2, Hsd17b1, Pcsk5, Rbp1, Rbp4, Rdh10, Ren, Retsat</i>
response to stress	68	1.52E-04	<i>Abcc2, Ace, Adra2a, Aif1, Alas1, Angpt1, Apobec1, Apoh, Bcl6, C1qa, C1rl, Cacna1a, Car3, Casp4, Cfb, Clu, Col3a1, Comt, Cryab, Cst3, Cyp1a1, Defb1, Dmbt1, Ephx2, Eya1, Fabp5, Fam129a, Fga, Fgr, Gatm, Gclc, Gja1, Gja3, Glp1r, Gng7, Gpx2, Hao1, Hsd11b2, Igfbp1, Klkb1, Kmo, Krt8, Lsp1, Mbl1, Mif, Mmp9, Msh3, Myof, P2rx4, P2rx7, Pdia5, Pld1, Pnkp, Ppara, Prkcq, Pros1, Ptk2b, Rbm3, Ren, Slc6a18, Spn, Tf, Tff3, Tfpi, Tgfb2, Tlr12, Vwf, Wdr46</i>
sulfur metabolic process	12	6.45E-04	<i>Bhmt, Bhmt2, Cacna1a, Cdo1, Comt, Gclc, Gstt2, Gstt3, Mat2a, Mthfr, Slc19a3, Sult4a1</i>
kidney development	12	1.16E-03	<i>Ace, Cyp4a8, Eya1, Pcsk5, Prox1, Rdh10, Ren, Serpinf1, Slc5a1, Tgfb2, Wfs1, Zbtb16</i>
nitrogen compound biosynthetic process	22	1.58E-03	<i>Adcy1, Adcy3, Agmat, Alas1, Arg2, Atp6v0d2, Bcat2, Bhmt, Bhmt2, Dhfr, Guca2b, Gucy1b2, Kmo, Mat2a, Mthfr, Nme3, P2rx4, Rbm3, Spta1, Sptb, Tgfb2, Tmlhe</i>
regulation of blood pressure	11	1.75E-03	<i>Ace, Adra1b, Ephx2, Glp1r, Guca2b, Hsd11b2, Mif, P2rx4, Pcsk5, Ppara, Ren,</i>
response to stimulus	149	1.83E-03	<i>Abcb1a, Abcc2, Ace, Adcy1, Adcy3, Adh1, Adra1b, Adra2a, Aif1, Alas1, Amot, Angpt1, Aox1, Apob, Apobec1, Apoc2, Apoh, Aqp3, Bak1, Bcl6, Bhlhe41, C1qa, C1rl, Cacna1a, Cacnb4, Cadm1, Car3, Car4, Casp4, Ccl24, Cd48, Cdo1, Cfb, Clu, Col3a1, Comt, Cryab, Cst3, Cxcl14, Cyp1a1, Cyp24a1, Cyp2d1, Cyp2j4, Cyp4a8, D2hgdh, Ddx19a, Defb1, Dhfr, Dmbt1, Eif4ebp1, Epha4, Ephx1, Ephx2, Etv1, Eya1, Fabp4,</i>

			<i>Fabp5, Fam129a, Fbp1, Fga, Fgr, G6pc, Gatm, Gclc, Gjal, Gja3, Glp1r, Gm2a, Gngl3, Gng7, Gpx2, Gstm4, Gstm7, Hao1, Hexb, Hsd11b2, Hsd17b2, Igfbp1, Irf7, Itgal, Kit, Klkb1, Kmo, Krt19, Krt8, LOC686288, Lsp1, Mat2a, Mbl1, Mcoln3, Mif, Mmp9, Msh3, Mx1, Mx2, Myof, Ndufa10l1, Olr1331, P2rx4, P2rx7, P2ry14, Pde1c, Pdia5, Pdxk, Pld1, Pnkp, Ppara, Ppargc1b, Ppp1r1b, Prkcq, Pros1, Ptgds, Ptk2b, Ptprn, Rbm3, Rbp4, Rcan1, Ren, RGD1566085, RT1-A1, RT1-A2, RT1-Bb, RT1-CE1, RT1-CE13, RT1-CE4, RT1-DOb, RT1-S3, RT1-T24-4, Rtp4, Sectm1b, Serpincl, Serpinf1, Sfrp2, Slc15a2, Slc21a4, Slc34a2, Slc6a18, Sncg, Spn, Sts, Tas1r1, Tf, Tff3, Tffi, Tgfb2, Tlr12, Tmem102, Vps13a, Vwf, Wdr46, Wfdc1, Wfs1, Xdh</i>
response to inorganic substance	19	1.93E-03	<i>Abcb1a, Abcc2, Adcy1, Apob, Apobec1, Cryab, Cst3, Cyp1a1, D2hgdh, Ddx19a, Fga, Gatm, Gclc, Gja3, Mif, P2rx7, Pde1c, Ptk2b, Xdh</i>
regulation of response to stimulus	26	3.19E-03	<i>Apoh, Bcl6, C1qa, C1rl, Cacnb4, Cadm1, Cfb, Col3a1, Eya1, Fabp4, Gpx2, Klkb1, Klrk1, Mbl1, Mif, P2rx7, Ppara, Ptgds, Ptk2b, Rbp4, RT1-A1, RT1-A2, Serpincl, Serpinf1, Spn, Tgfb2, Zfp36</i>
immune system process	37	3.20E-03	<i>Aif1, Apobec1, Bak1, Bcl6, C1qa, C1rl, Cacnb4, Ccl24, Cd48, Cfb, Cxcl14, Defb1, Il2rb, Irf4, Irf7, Itgal, Kit, Klrk1, Mbl1, Mif, Msh3, P2rx7, P2ry14, RT1-A1, RT1-A2, RT1-Bb, RT1-CE1, RT1-CE13, RT1-CE4, RT1-DOB, RT1-S3, RT1-T24-4, Sectm1b, Spn, Spta1, Tgfb2, Tlr12, Wdr46, Zbtb16</i>
regulation of immune response	16	3.87E-03	<i>Bcl6, C1qa, C1rl, Cacnb4, Cadm1, Cfb, Col3a1, Gpx2, Klrk1, Mbl1, Mif, P2rx7, Rbp4, RT1-A1, RT1-A2, Spn, Tgfb2</i>
metabolic process	205	3.98E-03	<i>Aadat, Acaa2, Acad9, Acadsb, Ace, Acly, Acot12, Acsm3, Acsm5, Adam1a, Adcy1, Adcy3, Adh1, Adhfe1, Adra2a, Agmat, Agtpbp1, Ak2, Akr1b10, Akr1b8, Akr1c12l1, Alas1, Aldh1b1, Aox1, Apob, Apobec1, Apoc2, Apoh, Apol1a, Arg2, Asgr2, Asp, Atn1, Atp6v0d2, Bace1, Bcat2, Bcr, Bhmt, Bhmt2, Bmp1, C1qa, C1rl, Cacna1a, Cacnb4, Car3, Car4, Car5a, Car7, Casp4, Cdo1, Cela1, Cfb, Chdh, Cndp1, Col3a1, Comt, Cpeb1, Cpsf1, Cryab, Cyp1a1, Cyp24a1, Cyp26b1, Cyp2c24, Cyp2d1, Cyp2d5, Cyp2j4, Cyp4a8, Cyp51, D2hgdh, Ddr2, Ddx56, Degs2, Dhfr, Dhfr7, Dpp6, Dpys, Dusp6, Enpp6, Epha4, Ephx1, Ephx2, Ero11b, Eya1, Fabp4, Fabp5, Fahd2a, Fam149a, Fbp1, Fgr, Fhit, G6pc, Gatm, Gc, Gclc, Gfpt2, Gm2a, Gpx2, Gstm4, Gstm7, Gsto1, Gstt2, Gstt3, Gtpbp4, Guca2b, Gucylb2, Hao1, Hes6, Hexb, Hgfac,</i>

			<i>Hpd1, Hpgd, Hr, Hsd11b2, Hsd17b1, Hsd17b2, Igfbp1, Insrr, Ipmk, Irf4, Irf7, Kat3, Khdrbs3, Kit, Klf2, Klkb1, Kmo, Krt7, LOC501110, LOC690286, Man2b2, Map2, Mat2a, Mbl1, Mboat2, Mep1b, Mif, Mme, Mmp9, Mrps10, Msh3, Msra, Mthfr, Muc20, Mylip, Mylk3, Ndufa1011, Nek6, Nme3, Npm3, Nt5c1a, P2rx4, P2rx7, P4ha2, Pcsk5, Pde1c, Pdxk, Phospho1, Pla2g16, Pla2g7, Pld1, Pnkp, Ppara, Ppargc1b, Ppic, Ppif, Ppp1r1b, Prep, Prkcq, Ptgds, Ptk2b, Ptpn18, Ptpn, Ptrh1, Pyroxd2, Rbm3, Rbp1, Rbp4, Rdh10, Ren, Retsat, RGD1565131, RGD1566085, Rpl38-ps1, Scp2, Slc19a3, Sox9, Spta1, Sptb, Sqrdl, Steap4, Sts, Sult4a1, Tcf4, Tgfb2, Tgm3, Tmlhe, Tmprss2, Tll7, Ubc, Ubd, Ube2o, Vars, Vat1, Wdr46, Xdh, Zdhhc2, Zfp36</i>
response to peptide hormone stimulus	16	4.21E-03	<i>Apobec1, Cdo1, Eif4ebp1, Fbp1, Gatm, Gjal, Hsd11b2, Igfbp1, Mif, Pld1, Ppara, Prkcq, Ptpn, Rbp4, Sts, Tff3</i>
regulation of calcium ion transport	8	4.41E-03	<i>Bak1, Cacnb4, Gjal, Glp1r, P2rx4, P2rx7, Tgfb2, Wfs1</i>
response to vitamin A	8	4.79E-03	<i>Adh1, Aqp3, Cyp1a1, Hsd17b2, Mmp9, Rbp4, Serpinf1, Tgfb2</i>
homeostatic process	36	5.51E-03	<i>Abcc2, Adra1b, Apob, Apoc2, Asgr2, Atp6v1b1, Bak1, Bcl6, Cacna1a, Cacnb4, Fabp4, G6pc, Gclc, Glp1r, Gpx2, Guca2b, Hexb, Itgav, Kcne1, P2rx4, P2rx7, Pdia5, Pdilt, Ptk2b, Rbp4, Rhcg, Slc26a4, Slc2a4, Slc34a2, Slc39a4, Slc9a2, Stc1, Tf, Tgfb2, Wfs1, Xdh</i>
extracellular matrix organization	9	6.18E-03	<i>Col3a1, Cst3, Fbln1, LOC313641, Mmp9, Myh11, Smoc1, Smoc2, Tgfb2</i>
regulation of immune system process	22	7.55E-03	<i>Aqp3, Bcl6, C1qa, C1rl, Cacnb4, Cadm1, Cfb, Col3a1, Gpx2, Itgal, Klrk1, Mbl1, Mif, Mmp9, P2rx7, Prkcq, Rbp4, RT1-A1, RT1-A2, Spn, Tgfb2, Zbtb16, Zfp36</i>
ion homeostasis	23	7.87E-03	<i>Abcc2, Adra1b, Atp6v1b1, Bak1, Cacna1a, Cacnb4, Gclc, Glp1r, Guca2b, Hexb, Itgav, Kcne1, P2rx4, P2rx7, Ptk2b, Rhcg, Slc26a4, Slc34a2, Slc39a4, Slc9a2, Stc1, Tf, Wfs1</i>
cation homeostasis	17	8.28E-03	<i>Adra1b, Atp6v1b1, Bak1, Cacna1a, Cacnb4, Glp1r, Hexb, Itgav, P2rx7, Ptk2b, Rhcg, Slc26a4, Slc39a4, Slc9a2, Stc1, Tf, Wfs1</i>
blood circulation	12	9.43E-03	<i>Ace, Adra1b, Ephx2, Gclc, Glp1r, Guca2b, Hsd11b2, Mif, P2rx4, Pcsk5, Ppara, Ren</i>

immune response	23	1.08E-02	<i>Apobec1, Bcl6, Clqa, C1rl, Ccl24, Cfb, Cxcl14, Defb1, Irf7, Itgal, Mbl1, Mif, Msh3, P2ry14, RT1-A1, RT1-A2, RT1-Bb, RT1-CE1, RT1-CE13, RT1-CE4, RT1-DOb, RT1-S3, RT1-T24-4, Sectm1b, Tlr12</i>
regulation of ion transport	9	1.09E-02	<i>Bak1, Cacnb4, Gjal, Glp1r, Mif, P2rx4, P2rx7, Tgfb2, Wfs1</i>
transport	85	1.12E-02	<i>Abcb1a, Abcc2, Ace, Adhfe1, Afm, Apob, Apobec1, Apoc2, Apoh, Apol11a, Aqp3, Asgr2, Atp6v0d2, Atp6v1b1, Bak1, Bcl6, Bsnd, Cacna1a, Cacnb2, Cacnb4, Cacng5, Dmbt1, Dnm3, Fabp4, Fabp5, Fnbp1, G6pc, Gc, Gjal, Glp1r, Gm2a, Guca2b, Hip1r, Itgav, Kcne1, LOC100134871, LOC361914, LOC688389, LOC689064, Mcoln2, Mcoln3, Mlph, Myh14, Ndufa1011, Nefm, Nostrin, P2rx4, P2rx7, Pcsk5, Ppif, Ptgds, Rab11fip1, Rbp1, Rbp4, Rhbg, Rhcg, Rtp4, Rufy1, Scp2, Sirpa, Slc15a2, Slc21a4, Slc22a13, Slc25a45, Slc26a4, Slc2a4, Slc34a2, Slc38a3, Slc39a14, Slc39a4, Slc39a8, Slc4a1, Slc4a9, Slc5a1, Slc6a18, Slc7a12, Slc7a13, Slc9a2, Slco1a1, Slco4c1, Steap4, Svop, Tf, Tgfb2, Vps13a, Wdr46</i>
regulation of response to stress	16	1.21E-02	<i>Apoh, Bcl6, Cadm1, Eya1, Fabp4, Gpx2, Klkb1, Klrk1, Mif, Ptk2b, RT1-A1, RT1-A2, Serpincl, Serpinf1, Spn, Tgfb2, Zfp36</i>
regulation of inflammatory response	8	1.24E-02	<i>Bcl6, Fabp4, Gpx2, Mif, Serpincl, Serpinf1, Spn, Zfp36</i>
response to oxidative stress	13	1.24E-02	<i>Abcc2, Car3, Clu, Cryab, Cst3, Gatm, Gclc, Gja3, Gpx2, Hao1, Mmp9, Pnkp, Ptk2b</i>
lipid transport	10	1.36E-02	<i>Abcc2, Ace, Apob, Apoc2, Apoh, Apol11a, Gm2a, P2rx7, Rbp4, Scp2</i>
regulation of body fluid levels	9	1.37E-02	<i>Apoh, Fga, Guca2b, Hsd11b2, Klkb1, Pros1, Tfpi, Vwf, Wfs1</i>
antigen processing and presentation	8	1.50E-02	<i>RT1-A1, RT1-A2, RT1-Bb, RT1-CE1, RT1-CE13, RT1-CE4, RT1-DOb, RT1-S3, RT1-T24-4, Wdr46</i>
ion transport	32	1.79E-02	<i>Abcc2, Atp6v0d2, Atp6v1b1, Bsnd, Cacna1a, Cacnb2, Cacnb4, Cacng5, Glp1r, Kcne1, Mcoln2, Mcoln3, P2rx4, P2rx7, Rhbg, Rhcg, Slc21a4, Slc26a4, Slc34a2, Slc38a3, Slc39a14, Slc39a4, Slc39a8, Slc4a1, Slc4a9, Slc5a1, Slc9a2, Slco1a1, Slco4c1, Steap4, Svop, Tf</i>

regulation of hydrolase activity	16	1.85E-02	<i>Adap2, Apoc2, Apoh, Bak1, Bcl6, Casp4, Cst3, Gchfr, Gm2a, Gng13, Msh3, Ptk2b, Rcan1, Tbc1d16, Tbc1d30, Tgfb2</i>
transmembrane receptor protein tyrosine kinase signaling pathway	13	1.89E-02	<i>Angpt1, Bcr, Cacna1a, Ddr2, Eif4ebp1, Eph4, Gfra2, Igfbp1, Insrr, Kit, Muc20, Pcsk5, Ptk2b</i>
response to insulin stimulus	10	2.37E-02	<i>Apobec1, Eif4ebp1, Fbp1, Hsd11b2, Igfbp1, Mif, Ppara, Prkcq, Ptpn, Rbp4</i>
regulation of calcium ion transport into cytosol	4	2.65E-02	<i>Bak1, P2rx4, P2rx7, Tgfb2</i>
regeneration	9	3.03E-02	<i>Angpt1, Apoh, Dmbt1, Fga, Gatm, Gjal, Igfbp1, Prkcq, Vwf</i>
nervous system development	42	3.49E-02	<i>Agtpbp1, Apob, Atn1, Bcr, Bhlhe41, Cacna1a, Cadm1, Clu, Crb1, Cst3, Dnm3, Efhd1, Eph4, Etv1, Eya1, Fnbp1, Gfra2, Gfra3, Gjal, Hes6, Hexb, Hhip, Inpp5j, Ipmk, Kit, LOC313641, Map2, Mcoln3, Mif, Mylip, Nefm, Prkcq, Prox1, Ptk2b, Satb2, Sema5a, Serpinf1, Sncg, Tgfb2, Vps13a, Vsnl1, Zbtb16</i>
amine transport	9	3.59E-02	<i>Abcc2, Cacna1a, Cacnb4, LOC361914, LOC688389, Slc38a3, Slc6a18, Slc7a12, Slc7a13</i>
response to hypoxia	12	3.77E-02	<i>Ace, Alas1, Angpt1, Cst3, Cyp1a1, Hsd11b2, Mmp9, Ppara, Prkcq, Ptk2b, Tf, Tgfb2</i>
calcium ion homeostasis	11	3.83E-02	<i>Adra1b, Bak1, Cacna1a, Cacnb4, Glp1r, Hexb, Itgav, P2rx7, Ptk2b, Stc1, Wfs1</i>
steroid metabolic process	11	3.83E-02	<i>Apob, Comt, Cyp24a1, Cyp51, G6pc, Gc, Hsd11b2, Hsd17b1, Hsd17b2, Sts, Sult4a1</i>
di-, tri-valent inorganic cation transport	10	4.12E-02	<i>Cacna1a, Cacnb2, Cacnb4, Cacng5, Glp1r, P2rx4, P2RX7, Slc39a14, Steap4, Tf</i>
posttranscriptional regulation of gene expression	10	4.12E-02	<i>Apobec1, Asgr2, Cpeb1, Eif4ebp1, Fam129a, Gtpbp4, KRT7, Ptk2b, Rbm3, Zfp36</i>
lipoprotein transport	3	4.45E-02	<i>Apob, Apobec1, Apoc2</i>
response to fluid shear stress	3	4.45E-02	<i>P2rx4, P2rx7, Tgfb2</i>
membrane depolarization	5	4.46E-02	<i>Cacna1a, Gclc, Kcne1, P2rx4, P2rx7</i>
hormone-mediated signaling	5	4.79E-02	<i>Adcy1, Adcy3, Gng13, Gng7, Ren</i>

response to calcium ion	6	4.94E-02	<i>Apobec1, D2hgdh, Fga, P2rx7, Pde1c, Ptk2b</i>
tissue remodeling	6	4.94E-02	<i>Adra1b, Bak1, Mmp9, Spp2, Tgfb2, Xdh</i>
innate immune response	7	4.99E-02	<i>C1qa, C1rl, Cfb, Defb1, Mbl1, Mif, Tlr12</i>

Таблица П.6

Группы ДЭГ в мозговом веществе почек крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев, описываемые терминами Gene Ontology, относящимися к биологическим процессам, которые могут быть ассоциированы с развитием гипертонии у крыс НИСАГ

Термины Gene Ontology	Число генов	P Value	Символы генов
oxidation reduction	58	2.14E-08	<i>Cyp24a1, Steap4, D2hgdh, Cyp4a3, Snca, Gpx2, Ero1lb, Ank2, RGD1304982, Loxl4, Scd4, Nos3, Lox, Acad9, Loxl2, Ndufa10l1, Sqrdl, Cyp1a1, Fa2h, Decr1, Cyp2e1, Gmpr, Vat1, Hao1, Akr1b10, Cyp2c24, Acadsb, Adhfe1, Hsd17b1, Glud1, Egl3, Pah, Kmo, Mthfr, RGD1564865, Adh1, Tyw1, Hsd17b4, Nox4, Scd1, Chdh, Gpd1, Pyroxd2, Scd, Maob, Msrb2, Sod3, Blvra, Akr1b8, Dhfr, Dio2, Aox1, Cyp4f1, Slc14a1, Rcn3, Hpgd, Retsat, Slc14a2</i>
response to external stimulus	69	6.84E-08	<i>Cyp24a1, Stat5a, Mmp9, Gjal, Mmp2, Aqp3, Aqp2, S1pr3, Atp2b2, Ccr10, Apoh, Zfp354a, Vnn1, Lox, Bhlhe41, Spn, Pdxk, Gatm, Cyp1a1, Cst3, Serping1, Ugt1a1, Slit2, Proc, G6pc, Serpinf1, F2, Alpl, Tf, Ass1, Enpp2, Erbb3, Sipal, Col3a1, Clu, Afap1l2, C1s, Mif, Ccl24, Vcam1, Fga, Adh1, Ptk2b, Serpincl, Pcsk9, RGD1566085, Fn1, Slc8a1, Cubn, Ephx2, Igf1, Rcan1, Slc6a19, Adipoq, Col5a1, Notch3, Lat, Pla2g4a, P2rx7, Baat, Dusp1, Sfrp2, Pecam1, C1rl, Igfbp1, Id3, Fabp5, Cacna1a, Crym, Dmbt1</i>
lipid metabolic process	60	7.89E-08	<i>Cyp24a1, Cyp4a3, Stat5a, Hexb, Snca, Asah2, Smpdl3a, Apoh, Acot12, Synj2, Scd4, Iah1, Acaa2, Gtpbp4, Cyp1a1, Fa2h, Pctp, Cftr, Decr1, Pnpla3, Ebpl, G6pc, Ptgds, Sult1b1, Slc27a2, Rnpep, Gc, Enpp6, Acadsb, Enpp2, Hsd17b1, Gne, Comt, Mif, Sult4a1, Isyna1, Adh1, Cyp26b1, Pcsk9, Hsd17b4, LOC299312, Scd1, Gpd1, Cubn, Scd, Amacr, Ephx2, Slc10a2, Adipoq, Pck1, Acsm3, Pla2g4a, P2rx7, Baat, Cyp4f1, Mboat2, Idi2, Hpgd, Fabp5, Acsm5, Retsat</i>
response to hormone stimulus	45	7.12E-06	<i>Alpl, Apobec1, Tacr3, Ass1, Erbb3, Cyp4a3, Adcy5, Stat5a, Gjal, Mmp2, Mif, Aqp2, Gstm4, Adh1, Ptk2b, Pappa, Pcsk9, Nos3, Lox, RGD1566085, Car2, Pdxk, Gatm, Abcb11, Fbp1, Cst3, Igf1, Cftr, Rcan1, Ptpn, Adipoq, Ugt1a1, Pck1, Rerg, Retn, Pla2g4a, Krt19, Serpinf1, Dusp1, Ptgds, Agr1a, Adra1b, Igfbp1, Crym, Lrp5, Dmbt1</i>

response to steroid hormone stimulus	28	1.31E-04	<i>Alpl, Ass1, Tacr3, Mmp2, Mif, Gstm4, Adh1, Pappa, Nos3, Lox, RGD1566085, Car2, Pdxk, Abcb11, Cst3, Igf1, Rcan1, Cftr, Ptprn, Ugt1a1, Adipoq, Pla2g4a, Krt19, Ptgds, Dusp1, Serpinf1, Agtr1a, Adra1b, Dmbt1</i>
transport	123	2.58E-04	<i>Apobec1, Slc22a13, Snca, Slc9a2, Aqp4, Aqp3, Slc7a6, Aqp2, Slc25a20, Atp2b2, Slc16a1, Pacsin1, Dab2, Slc2a5, Mcoln3, Slc2a4, Apoh, Slc25a29, Guca2b, Slc4a3, Lphn1, Ndufa10l1, Slc12a8, Arc, Abcb11, Slco4a1, Fa2h, Pctp, Arntl, Slc25a34, Agtr1a, Gc, Myl6, Slc38a4, Scn1b, LOC361914, Adhfe1, Cacnb2, Sfxn1, Nostrin, LOC688389, Slc30a1, Itgav, Slc30a2, Apol11a, Hip1, Cubn, Slc6a12, Mrc2, LOC689064, Slc6a19, Kcnj5, Lat, P2rx4, P2rx7, Slc4a11, Slc13a1, Pttglip, Sptbn2, Syt13, Slc13a2, Scn8a, Crym, Cacna1a, Fabp5, Slc5a3, Steap4, Slc5a2, Msr1, Mlph, Atp10a, Uchl1, Gja1, Slc21a4, Asgr2, Stra6, Slc22a5, Svop, Slc7a15, LOC360919, Slc22a7, Slc22a8, Cftr, Clic2, Slc26a4, G6pc, Ptgds, Slc26a7, Slc27a2, Wdr46, Slc39a14, Tf, Gulp1, LOC100134871, Slc39a8, Pcsk9, Slc4a7, Bcl6, Slc25a45, Hbb, Pcsk5, Ehd2, Nefm, Car2, Ranbp3l, Tcirg1, Dnm3, Slc8a1, Rufy1, Slc10a2, Slco1a6, Anxa2, Cadps, Rab31, Slc6a9, Lrp1, Slc17a1, Irf8, Slc5a9, Slc14a1, Scp2, Dnm1, Dmbt1, Slc14a2</i>
cell adhesion	37	3.88E-04	<i>Cadm3, Cadm1, Tnfrsf12a, Col3a1, Vtn, Scarf2, Vcam1, Cd9, Cd93, Ptk2b, Itgav, Col27a1, Vnn1, Col12a1, Cd4, Esam, Gpc1, Spn, Fn1, Spon1, Pcdh9, Pcdh12, Nid1, Col16a1, Tinag, Sspo, Col5a1, Thy1, Ncam1, Wnt7b, Sned1, Lamc3, Fbln5, Pecam1, Cntn1, Cdh11, Parva</i>
regulation of response to external stimulus	18	5.32E-04	<i>Stat5a, Cd276, Serping1, Greml1, Slit2, Mif, Proc, Anxa2, Gpx2, Pla2g4a, Serpinf1, F2, Apoh, Serpincl, Bcl6, Calcrl, Nt5e, Spn</i>
sodium ion transport	14	7.56E-04	<i>Slc5a3, Slc38a4, Slc5a2, Slc8a1, Scn1b, Slc9a2, Slc10a2, Slc4a11, Slc17a1, Slc13a1, Slc4a7, Slc13a2, Scn8a, Slc22a5</i>
regulation of ion transport	13	8.61E-04	<i>Slc8a1, Gja1, Igf1, Aqp2, Thy1, Dmpk, Mif, P2rx4, Atp2b2, P2rx7, F2, Nos3, Ros1</i>
vasculature development	22	1.29E-03	<i>Mef2c, Reck, Col3a1, Gja1, Mmp2, Prox1, Slit2, Col5a1, Thy1, Anxa2, Sema5a, Tcf21, Ptk2b, Hand2, Agtr1a, Itgav, Colla2, Adra1b, Nos3, Lox, Figf, Angpt2</i>
regulation of immune system process	30	1.65E-03	<i>Cadm1, Lmo2, Stat5a, Mmp9, Snca, Col3a1, Klrk1, C1s, Zbtb16, Greml1, Aqp3, Mif, Vcam1, Gpx2, Vnn1, Cd4, Bcl6, Car2, Spn, Csf1r, Cd276, Serping1, Adipoq, Thy1, RT1-A2, RT1-A1, Lat, P2rx7, Pecam1, Scin, C1rl</i>

regulation of cell adhesion	14	1.85E-03	<i>Gtpbp4, Egfl6, Erbb3, Stat5a, Nid1, Vtn, Serpini1, Mmp2, Adipoq, Emilin1, Lama2, Smoc1, Bcl6, Spn, LOC299312</i>
regulation of calcium ion transport	10	1.89E-03	<i>Atp2b2, P2rx4, Slc8a1, P2rx7, F2, Igf1, Gjal, Nos3, Aqp2, Thy1</i>
blood vessel development	21	2.08E-03	<i>Mef2c, Reck, Col3a1, Gjal, Mmp2, Prox1, Slit2, Col5a1, Thy1, Anxa2, Sema5a, Ptk2b, Hand2, Agtr1a, Itgav, Colla2, Adra1b, Nos3, Lox, Figf, Angpt2</i>
ion homeostasis	31	2.21E-03	<i>Tf, Hexb, Snca, Slc9a2, Lpar1, Dmpk, Atp2b2, Cd9, Mt1a, Ank2, Ptk2b, Slc30a1, Itgav, Ccr10, Guca2b, Car2, Slc8a1, Aco1, Scd, Fzd2, Adipoq, Slc26a4, Lama2, P2rx4, P2rx7, Slc4a11, Agtr1a, F2, Adra1b, Scn8a, Cacna1a</i>
response to water	4	2.40E-03	<i>Sipal, Krt8, Aqp2, Slc14a2</i>
response to stress	81	2.71E-03	<i>Apobec1, Tacr3, Mmp9, Uchl1, Snca, Gjal, Aqp4, Mmp2, Aqp2, Gpx2, Slpr3, Alas1, Apoh, Zfp354a, Vnn1, Nos3, Lox, Fam129a, Ccno, Spn, Gatm, Cyp1a1, Abcb11, Cst3, Serping1, Gmpr, Ugt1a1, Proc, Hao1, F2, Wdr46, Tf, Ass1, Erbb3, Sipal, Clu, Col3a1, Egl3, Kmo, Afap112, C1s, Comt, Mif, Vcam1, Chd11, Fga, Ptk2b, Krt8, Adra2a, Pcsk9, Bcl6, Phlda3, Myof, Car2, Car3, Fn1, Lyz2, Slc8a1, Ephx2, Igf1, Adipoq, Col5a1, Sod3, Notch3, Lat, P2rx4, Pla2g4a, Wnt7b, P2rx7, Baat, Dio2, Dusp1, Pecam1, Irf8, C1rl, Id3, Igfbp1, Cacna1a, Fabp5, Dmbt1, Slc14a2</i>
thyroid hormone metabolic process	5	4.00E-03	<i>Dio2, Sult1b1, Slco4a1, Crym, Cacna1a</i>
regulation of sodium ion transport	5	5.05E-03	<i>P2rx4, Slc8a1, P2rx7, Nos3, Dmpk</i>
regulation of response to stress	21	5.38E-03	<i>Cadm1, Stat5a, Klrk1, Cd276, Serping1, Mif, Proc, Anxa2, Gpx2, RT1-A2, RT1-A1, Pla2g4a, Wnt7b, Serpinf1, Ptk2b, F2, Apoh, Serpin1, Bcl6, Calcr1, Nt5e, Spn</i>
regulation of blood pressure	12	5.60E-03	<i>P2rx4, Tacr3, Agtr1a, Colla2, Adra1b, Ephx2, Nos3, Guca2b, Pcsk5, Adipoq, Aqp2, Mif</i>
steroid metabolic process	16	5.65E-03	<i>Gc, Cyp24a1, Cubn, Hsd17b1, Pctp, Amacr, Cftr, Comt, Slc10a2, Sult4a1, Ebpl, G6pc, Baat, Sult1b1, Pcsk9, Hsd17b4</i>
tissue remodeling	9	5.73E-03	<i>Nox4, Mef2c, Erbb3, Stat5a, Mmp9, Adra1b, Nos3, Mmp2, Spp2</i>

homeostatic process	46	5.76E-03	<i>Tf, Stat5a, Hexb, Snca, Slc9a2, Sfxn1, Lpar1, Dmpk, Aqp2, Gpx2, Atp2b2, Asgr2, Cd9, Mt1a, Ank2, Slc2a4, Ptk2b, Slc30a1, Itgav, Ccr10, Pdilt, Pcsk9, Bcl6, Slc22a5, Guca2b, Car2, Nox4, Slc8a1, Aco1, Scd, Igf1, Fzd2, Adipoq, Pck1, Slc26a4, Lama2, P2rx4, Pla2g4a, G6pc, P2rx7, Slc4a11, Agtr1a, F2, Adra1b, Scn8a, Cacna1a</i>
hormone metabolic process	12	6.90E-03	<i>Dio2, Cyp1a1, Hsd17b1, Adh1, Sult1b1, Slco4a1, Cyp26b1, Comt, Pcsk5, Crym, Cacna1a, Retsat</i>
ion transport	43	7.80E-03	<i>Slc5a3, Slc39a14, Slc38a4, Steap4, Slc5a2, Tf, Scn1b, Slc9a2, Cacnb2, Sfxn1, Slc21a4, Atp2b2, Slc25a20, Slc16a1, Mcoln3, Slc30a1, Slc39a8, Slc4a7, Slc30a2, Slc22a5, Slc4a3, Tcirg1, Svop, Slc8a1, Slc12a8, Slco4a1, Slc22a7, Slc22a8, Cftr, Clic2, Slc10a2, Slco1a6, Slc26a4, Kcnj5, P2rx4, P2rx7, Slc4a11, Slc26a7, Slc17a1, Slc13a1, Slc13a2, Scn8a, Cacna1a</i>
regulation of response to stimulus	31	8.74E-03	<i>Tacr3, Cadm1, Stat5a, Col3a1, Klrk1, C1s, Grem1, Mif, Gpx2, Ptk2b, Apoh, Serpincl, Bcl6, Calcrl, Nt5e, Spn, Cd276, Serping1, Slit2, Thy1, Proc, Anxa2, RT1-A2, RT1-A1, Ankrd26, Pla2g4a, Wnt7b, P2rx7, Serpinf1, Ptgds, F2, C1rl</i>
metabolic process	271	9.92E-03	<i>RGD1565131, Cyp24a1, Fhit, Adey5, Stat5a, Snca, Lpar1, Atp2b2, Ero11b, Apoh, Vnn1, Scd4, Rpl12, Guca2b, Ros1, Anapc1, Ndufa1011, Acaa2, Gtpbp4, Gatm, Cyp1a1, Serping1, Gstt2, Gstt3, Cyp2e1, Ptpn, Tmem27, Ebpl, Sult1b1, Bhmt, F2, Adamts5, Nek6, Gc, Enpp6, Acadsb, Enpp2, Erbb3, Enpp3, Mme, Ephb1, Sult4a1, LOC501110, Ppp1r3b, Gys2, Apol11a, Tcf4, Scd1, Gucy2g, Odc1, Gpd1, Pyroxd2, Esrrb, Scd, Maob, Pcdh12, Hgf, Tinagl1, Notch3, Epha4, Pla2g4a, Dhfr, Map2, Idi2, Crym, Steap4, Arse, Cyp4a3, Atp10a, Tll7, Insrr, Hpdl, Asah2, Gpx2, Asgr2, P4ha2, Smpdl3a, Chst11, Synj2, Zfp354a, Nos3, Slc22a5, Chst15, Ccno, Nt5e, Nr2f1, Iah1, Zdhhc2, Aco1, Cftr, Decr1, Tle2, Gmpr, Fmn1, Haol, G6pc, Ptgds, Cyp2c24, Mtap, Adam12, Gadd45b, Slc27a2, Wdr46, Rnpep, Alpl, Prep, Hsd17b1, Col3a1, Hk2, Slc19a3, Pcolce, Mif, RGD1564865, Ptk2b, Tyw1, Pcsk9, Hsd17b4, RGD1566085, Pcsk5, Car2, Galnt13, Phlda1, Car3, Tmprss2, Lyz2, Shmt2, Nat1, Amacr, Igf1, Cela1, Sod3, Msrb2, Pck1, Blvra, Acsm3, Dusp3, Wnt7b, Lrp1, Ilf2, Dusp1, Aox1, Mboat2, Hpgd, Dnm1, Acsm5, Dusp6, Gna14, Apobec1, Mmp9, Car5a, Cnp, Rps27l, Car5b, Mmp2, Mthfd11, Dmpk, Gstm2, Slc16a1, Gstm4, Ank2, RGD1304982, Phospho1, Sik39, Lox, Pdxk, Slco4a1, Fa2h, Pctp, Fbp1, Arntl, Hes6,</i>

			<i>Pnpla3, Akr1b10, Car7, Sptb, Ptrh1, Ass1, Mamdc2, Adhfe1, Gne, Glud1, Mrps10, Pah, Kmo, Agmat, Isyna1, Adra2a, Npm3, Fn1, LOC299312, Csf1r, Cubn, Ak1, Ephx2, Ephx1, Ak2, Lhpp, Tinag, Kat3, Psm8, Lat, Dnase1, P2rx4, P2rx7, Baat, Dio2, Ppic, Spta1, Cacna1a, Fabp5, Slc5a3, D2hgdh, Corin, Uchl1, Hexb, Tll11, Alas1, Mcm7, Man2b2, Slc35d1, Acot12, Loxl4, Acad9, Loxl2, Tnip1, Ipmk, Dlg2, Sqrld, Khdrbs3, Pfkp, Ugt1a1, Vat1, Proc, Ubd, Oat, Gstp1, Galnt3, Egl3, C1r, C1s, Comt, Vars, Mthfr, Hand2, Adh1, Cyp26b1, Cd4, Gsto1, Ehd2, Dclk1, Tcirg1, Nox4, Chdh, Rpl38-ps1, Cebp, Slc10a2, Adipoq, Cpv1, Col5a1, Akr1b8, Slc35c2, Irf7, Irf8, Cyp4f1, C1rl, Gpt, Igfbp1, Hibch, Rcn3, Slc14a1, Scp2, Retsat, Slc14a2</i>
collagen metabolic process	5	1.11E-02	<i>P2rx7, Mmp9, Col3a1, Mmp2, Col5a1</i>
immune response	29	1.11E-02	<i>Apobec1, Enpp3, Snca, Ccl9, Vtn, C1s, RT1-DOb, Mif, RT1-Bb, Ccl24, Vnn1, Bcl6, Cd4, RT1-CE1, RT1-CE7, RT1-CE4, RT1-CE13, Serping1, RT1-S3, Tinagl1, Tinag, Psm8, RT1-A2, Lat, RT1-A1, Ilf2, Irf7, Irf8, C1rl, RT1-N3</i>
immune system process	44	1.52E-02	<i>Apobec1, Enpp3, Stat5a, Snca, Ccl9, Klrk1, Sfxn1, Vtn, C1s, Zbtb16, RT1-DOb, Mif, RT1-Bb, Ccl24, Vcam1, Cd48, Tcf21, Vnn1, Cd4, Bcl6, Car2, Spn, RT1-CE1, RT1-CE7, RT1-CE4, RT1-CE13, Cd276, Serping1, RT1-S3, Tinagl1, Tinag, Psm8, Thy1, RT1-A2, Lat, RT1-A1, P2rx7, Ilf2, Irf7, Irf8, C1rl, Spta1, Tshr, RT1-N3, Wdr46</i>
icosanoid metabolic process	7	1.59E-02	<i>Pla2g4a, Ptgds, Cyp4a3, Cyp4f1, Hpgd, Rnpep, Mif</i>
water transport	4	1.62E-02	<i>Aqp4, Slc14a1, Aqp3, Aqp2</i>
response to water deprivation	3	1.68E-02	<i>Sipa1, Aqp2, Slc14a2</i>
neurogenesis	40	1.89E-02	<i>Erb3, Tnfrsf12a, Uchl1, Clu, Gjal, Cnp, C1s, Timp2, Mmp2, Ephb1, Mif, Sema5a, Atp2b2, Mcoln3, Ptk2b, Pcsk9, Hhip, Dclk1, Nefm, Dlg2, Nr2f1, Bhlhe22, Ak1, Igf1, Slit1, Gas7, Slit2, Tacc1, Thy1, Notch3, Lama2, Eph4, Wnt7b, Serpinf1, Sema4f, Prdm6, Map2, Id4, Id3, Cacna1a</i>
regulation of action potential in neuron	8	2.39E-02	<i>Lama2, Cd9, P2rx4, P2rx7, Ank2, Scd, Hexb, Scn8a</i>

positive regulation of calcium ion transport into cytosol	4	2.41E-02	<i>P2rx4, P2rx7, F2, Thy1</i>
inflammatory response	17	2.42E-02	<i>Tf, Ass1, Ephx2, Afap1l2, Serping1, C1s, Mif, Vcam1, Slpr3, Lat, P2rx7, Baat, F2, C1rl, Vnn1, Spn, Fn1</i>
response to oxidative stress	15	2.55E-02	<i>Slc8a1, Gatm, Abcb11, Mmp9, Snca, Clu, Cst3, Mmp2, Sod3, Gpx2, Hao1, Pla2g4a, Dusp1, Ptk2b, Car3</i>
response to osmotic stress	6	2.69E-02	<i>Apobec1, Tacr3, Ptk2b, Aqp4, Kmo, Aqp2</i>
regeneration	11	2.83E-02	<i>Notch3, Fga, Gatm, Apoh, Igf1, Gja1, Igfbp1, Hgf, Slco1a6, Mmp2, Dmbt1</i>
negative regulation of blood coagulation	4	2.88E-02	<i>F2, Apoh, Anxa2, Proc</i>
inositol metabolic process	4	2.88E-02	<i>Slc5a3, Isyna1, Synj2, Ipmk</i>
response to peptide hormone stimulus	17	2.88E-02	<i>Apobec1, Gatm, Ass1, Erbb3, Stat5a, Fbp1, Gja1, Cfr, Ptpn, Aqp2, Pck1, Mif, Retn, Pcsk9, Nos3, Igfbp1, Lrp5</i>
blood vessel morphogenesis	15	2.88E-02	<i>Mef2c, Gja1, Mmp2, Prox1, Slit2, Anxa2, Thy1, Sema5a, Hand2, Ptk2b, Itgav, Adra1b, Nos3, Figf, Angpt2</i>
elevation of cytosolic calcium ion concentration	10	3.05E-02	<i>Slc8a1, P2rx7, Ptk2b, Agtr1a, Itgav, Ccr10, Adra1b, Fzd2, Lpar1, Cacna1a</i>
cation transport	31	3.24E-02	<i>Slc5a3, Slc39a14, Slc38a4, Tf, Slc5a2, Steap4, Scn1b, Slc9a2, Cacnb2, Sfxn1, Atp2b2, Slc25a20, Slc30a1, Slc39a8, Slc4a7, Slc30a2, Slc22a5, Tcirg1, Slc12a8, Slc8a1, Slc22a8, Slc10a2, Kcnj5, P2rx4, P2rx7, Slc4a11, Slc17a1, Slc13a1, Slc13a2, Scn8a, Cacna1a</i>
glucose transport	5	3.37E-02	<i>Slc5a2, G6pc, Slc2a5, Slc2a4, Fabp5</i>
zinc ion transport	4	3.39E-02	<i>Slc39a14, Slc30a1, Slc39a8, Slc30a2</i>
response to salt stress	4	3.39E-02	<i>Tacr3, Aqp4, Kmo, Aqp2</i>
blood circulation	13	3.41E-02	<i>Tacr3, Ephx2, Cfr, Adipoq, Aqp2, Mif, P2rx4, Agtr1a, Adra1b, Colla2, Nos3, Guca2b, Pcsk5</i>
lipid transport	11	3.46E-02	<i>Slc25a20, P2rx7, Msr1, Gulp1, Pctp, Atp10a, Apoh, Cfr, Apol1a, Slc27a2, Scp2</i>
regulation of systemic arterial blood pressure	6	3.55E-02	<i>Agtr1a, Adra1b, Nos3, Pcsk5, Aqp2, Mif</i>

membrane depolarization	6	3.55E-02	<i>P2rx4, P2rx7, Snca, Adipoq, Cacna1a, Dmpk</i>
regulation of systemic arterial blood pressure mediated by a chemical signal	5	3.76E-02	<i>Agtr1a, Adra1b, Nos3, Pcsk5, Mif</i>
tube development	18	3.77E-02	<i>Igf1, Gja1, Cftr, Grem1, Prox1, Slit2, Fzd6, Sema5a, Tcf21, Lama1, Crispld2, Hand2, Nos3, Hhip, Lox, Pcsk5, Ipmk, Alx1</i>
angiogenesis	11	3.80E-02	<i>Sema5a, Ptk2b, Hand2, Itgav, Nos3, Mmp2, Angpt2, Figf, Slit2, Thyl, Anxa2</i>
transmembrane receptor protein tyrosine kinase signaling pathway	15	3.91E-02	<i>Erb3, Stat5a, Igf1, Hgf, Ephb1, Insrr, Eph4, Ptk2b, Igfbp1, Figf, Pcsk5, Dlg2, Gfra2, Cacna1a, Csf1r</i>
regulation of transport	29	3.92E-02	<i>Cadm1, Erb3, Glud1, Fst, Snca, Gja1, Mif, Aqp2, Dmpk, Atp2b2, Pacsin1, Itgav, Pcsk9, Nos3, Pde8b, Ros1, Hip1, Slc8a1, Rufy1, Igf1, Adipoq, Thyl, Cadps, P2rx4, Pla2g4a, P2rx7, F2, Sptbn2, Cacna1a</i>
gas transport	4	3.94E-02	<i>LOC100134871, LOC689064, Aqp4, Hbb, Car2</i>
response to glucocorticoid stimulus	11	3.99E-02	<i>Alpl, Pla2g4a, Ass1, Ptgds, Dusp1, Serpinf1, Pappa, Igf1, Adipoq, Ugt1a1, Mif</i>
regulation of smooth muscle cell differentiation	3	4.31E-02	<i>Prdm6, Enpp3, Rcan1</i>
neuron projection morphogenesis	16	4.31E-02	<i>Erb3, Clu, Uchl1, Gja1, Cnp, Mmp2, Gas7, Slit1, Slit2, Ephb1, Sema5a, Eph4, Wnt7b, Sema4f, Dclk1, Cacna1a</i>
cell-matrix adhesion	7	4.55E-02	<i>Sned1, Ptk2b, Col3a1, Nid1, Vtn, Fn1, Thyl</i>
cellular calcium ion homeostasis	13	4.90E-02	<i>Atp2b2, Slc8a1, P2rx7, Ptk2b, Agtr1a, Itgav, F2, Ccr10, Hexb, Adra1b, Fzd2, Lpar1, Cacna1a</i>